

日本国特許庁

18.08.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/5561

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 9月 3日

REC'D 05 OCT 2000

WIPO

PCT

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第250848号

出願人
Applicant (s):

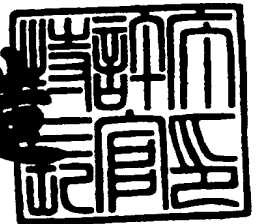
旭化成工業株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月22日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-307600

【書類名】 特許願
 【整理番号】 P990903G
 【提出日】 平成11年 9月 3日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 C07D209/88
 A61K 31/34

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県富士市鮫島 2 番地の 1 旭化成工業株式会社内

【氏名】 松原 弘輝

【発明者】

【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町 6 丁目 4 1 0 0 番地 旭化成工業株式会社内

【氏名】 石井 尚之

【特許出願人】

【識別番号】 000000033

【氏名又は名称】 旭化成工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100075281

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 和憲

【電話番号】 03-3917-1917

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011844

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

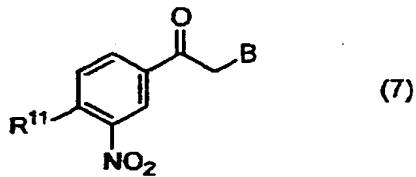
【書類名】 明細書

【発明の名称】 エポキシ体を経由する三環性アミノアルコール誘導体の新規製造方法

【特許請求の範囲】

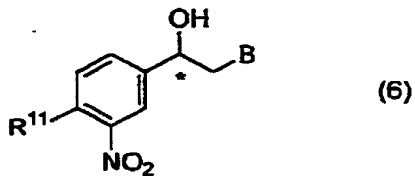
【請求項 1】 一般式 (7)

【化 1】



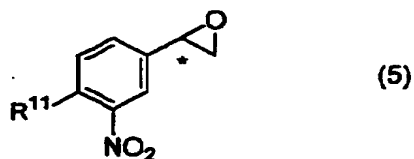
〔式中、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 B は、塩素原子または臭素原子を示す。〕で表される化合物を還元して、一般式 (6)

【化 2】



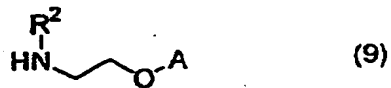
〔式中、 R^{11} および B は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、*は不斉炭素原子を示す。〕で表されるハロヒドリンを生成せしめ、該ハロヒドリンをアルカリ条件下で、一般式 (5)

【化 3】



〔式中、 R^{11} および $*$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表されるエポキシ体となし、次いで該エポキシ体と一般式 (9)

【化 4】



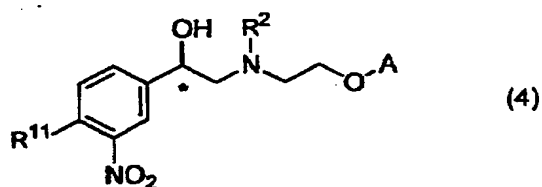
〔式中、 R^2 は、アミノ基の保護基を示し、A は、下記置換基

【化 5】



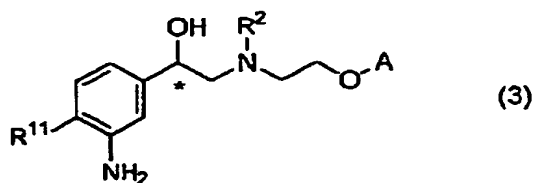
〔式中、X は、NH、O または S を示す。〕のいずれかを示す。〕で表される化合物とを反応させ、一般式 (4)

【化 6】



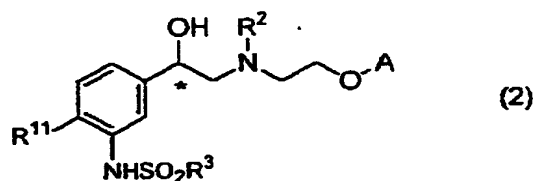
〔式中、 R^{11} 、 R^2 、A および $*$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらにニトロ基を還元して、一般式 (3)

【化 7】



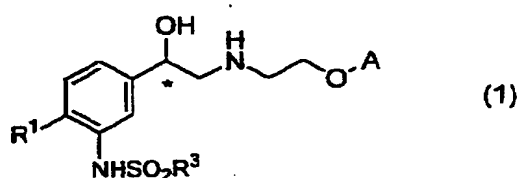
〔式中、 R^{11} 、 R^2 、 A および*は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表されるアニリン誘導体を生成せしめて、該アニリン誘導体と R^3 SO₂ Cl〔 R^3 は低級アルキル基またはベンジル基を示す。〕とを反応させて、一般式(2)

【化 8】



〔式中、 R^{11} 、 R^2 、 R^3 、 A および*は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらに一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式(1)

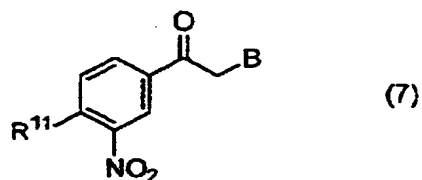
【化 9】



〔式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示す。 R^3 、 A および*は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物の製造方法。

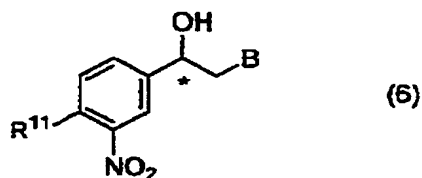
【請求項 2】 一般式(7)

【化 10】



〔式中、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 B は、塩素原子または臭素原子を示す。〕で表される化合物を不斉還元すること
を特徴とする、一般式 (6)

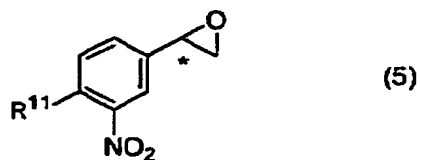
【化 11】



〔式中、 R^{11} および B は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、*は不斉炭
素原子を示す。〕で表されるハロヒドリンのいずれか一方の光学異性体の製造方
法。

【請求項 3】 一般式 (5)

【化 12】



〔式中、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示す。
但し、*は不斉炭素原子を示す。〕で表されるエポキシ体と一般式 (9)

【化 13】



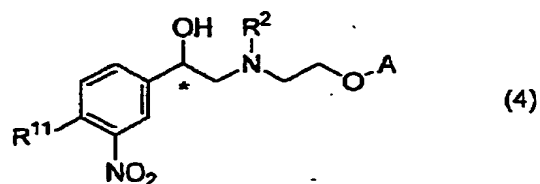
〔式中、 R^2 は、アミノ基の保護基を示し、Aは、下記置換基

【化 14】



〔式中、Xは、NH、OまたはSを示す。〕のいずれかを示す。〕で表される化合物とを反応させ、一般式（4）

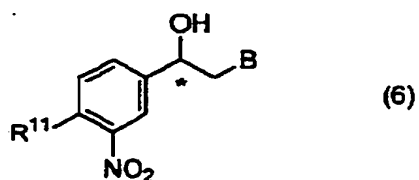
【化 15】



〔式中、 R^{11} 、 R^2 、Aおよび*は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式（4）で表される化合物の製造方法。

【請求項 4】 一般式（6）

【化 16】



〔式中、 R^{11} は、ハロゲン原子、Bは、塩素原子または臭素原子を示す。*は不斉炭素原子を示す。〕で表される化合物のいずれか一方の光学異性体。

【請求項5】 一般式(6)

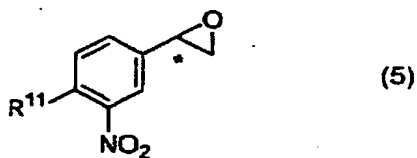
【化17】



〔式中、 R^{11} は、水素原子または保護化された水酸基、Bは、塩素原子を示す。但し、*は不斉炭素原子を示す。〕で表される化合物のいずれか一方の光学異性体。

【請求項6】 一般式(5)

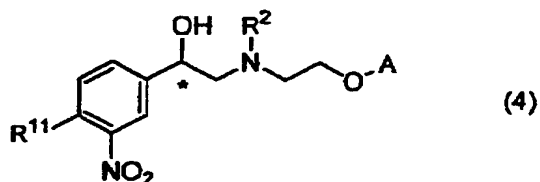
【化18】



〔式中、 R^{11} は、ハロゲン原子を示す。但し、*は不斉炭素原子を示す。〕で表される化合物のいずれか一方の光学異性体。

【請求項7】 一般式(4)

【化19】



〔式中、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、

R^2 は、アミノ基の保護基を示す。Aは、下記置換基

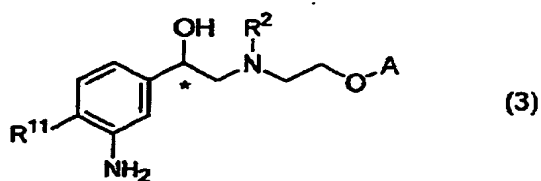
【化20】



(式中、Xは、NH、OまたはSを示す。)のいずれかを示す。但し、*は不斉炭素原子を示す。] で表される化合物またはその塩。

【請求項8】 一般式(3)

【化21】



[式中、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 R^2 は、アミノ基の保護基を示す。Aは、下記置換基

【化22】



(式中、Xは、NH、OまたはSを示す。)のいずれかを示す。但し、*は不斉炭素原子を示す。] で表される化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

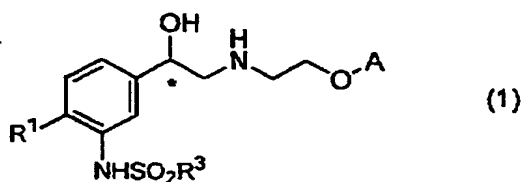
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に有用な一般式(1)

【0002】

【化 2 3】



〔式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示し、 R^3 は、低級アルキル基またはベンジル基を示す。Aは、下記置換基

【0003】

【化 2 4】



（式中、Xは、NH、OまたはSを示す。）のいずれかを示す。但し、*は不斉炭素原子を示す。〕で表される三環性アミノアルコール誘導体またはその塩の新規な製造方法、およびその製造方法において有用な中間体に関するものである。

【0004】

【従来の技術】

上述の一般式（1）の化合物は、特開平9-249623号公報（WO97/25311公報）およびWO99/01431公報に、詳細な製造法が開示され、また、その化合物が、糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用である旨が記載されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、本発明者らの検討によれば、上述の公知の製造方法は必ずしも実用的とはいえず、さらに、短工程で工業的に作業性の良い、簡便かつ安価なコストの、より実用的な製造プロセスを模索する必要も想定できる。

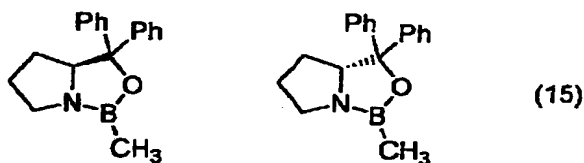
【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らが検討した結果、例えば、上述の式(1)の化合物の従来の製造方法においては、多段階の工程が必要であること、および、数回のカラムクロマトグラフィー等の精製作業が必要であることの問題点があり、必ずしも収率的にも好ましいものではなかった。また、特に最終的に光学異性体、例えばR体の一般式(1)の化合物を取得する場合には、上記の問題点に加えて、これら公報に開示された方法における合成経路において、カルボニル基の還元反応は、下記の式(15)

【0007】

【化25】



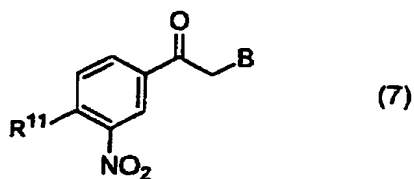
で示されたキラル補助剤の存在下、ボランを還元剤として用いることが開示されており、このキラル補助剤は非常に高価で、調製が煩雑であり、しかも発火性がある危険な物質で、さらに、その不斉還元反応において厳密な無水条件、温度制御、煩雑な操作等が必要になること等の工業的に実施する際の問題点が残されていた。

これらの問題点を解決するために、本発明者らは種々の合成方法を検討した結果、好ましい合成方法を確立することに成功し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の合成経路の態様は、一般式(7)

【0008】

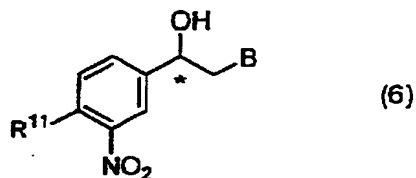
【化26】



[式中、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、
Bは、塩素原子または臭素原子を示す。] で表される化合物を還元して、一般式
(6)

【0009】

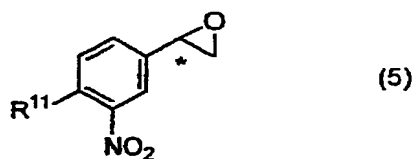
【化27】



[式中、 R^{11} およびBは、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、*は不斉炭素原子を示す。] で表されるハロヒドリンを生成せしめ、該ハロヒドリンをアルカリ条件下で、一般式 (5)

【0010】

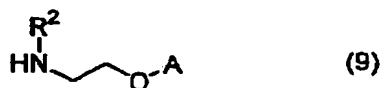
【化28】



[式中、 R^{11} および*は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表されるエポキシ体となし、次いで該エポキシ体と一般式 (9)

【0011】

【化29】



[式中、 R^2 は、アミノ基の保護基を示し、Aは、下記置換基

【0012】

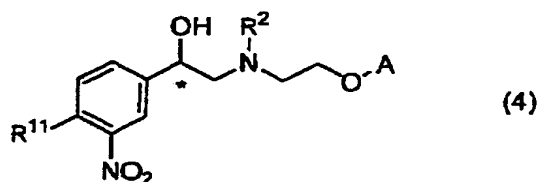
【化 30】



〔式中、Xは、NH、OまたはSを示す。〕のいずれかを示す。〕で表される化合物とを反応させ、一般式（4）

【0013】

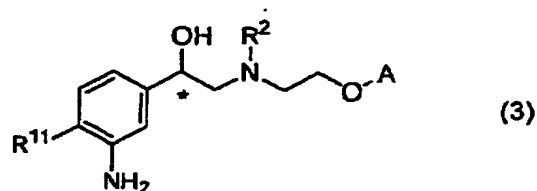
【化 31】



〔式中、 R^{11} 、 R^2 、Aおよび*は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらにニトロ基を還元して、一般式（3）

【0014】

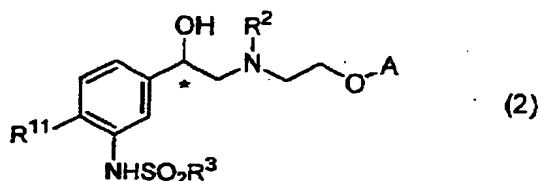
【化 32】



〔式中、 R^{11} 、 R^2 、Aおよび*は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表されるアニリン誘導体を生成せしめて、該アニリン誘導体と R^3SO_2Cl [R^3 は低級アルキル基またはベンジル基を示す。]とを反応させて、一般式（2）

【0015】

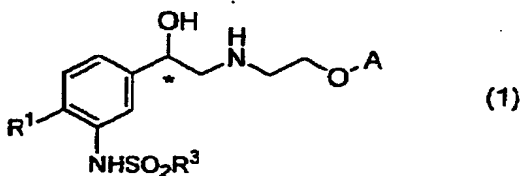
【化 3 3】



〔式中、 R^{11} 、 R^2 、 R^3 、Aおよび*は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。
〕で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらに一括または段階的に保護
基を脱保護することにより、一般式 (1)

【0016】

【化 3 4】



〔式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示す。 R^3 、Aおよ
び*は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表される化合物の製造方法であ
る。

【0017】

上記の合成経路の態様において、一般式 (7)、(5) の化合物は結晶性が良
好であり、カラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用
することのできる好ましい中間体である。特に、一般式 (5) の化合物は、再結
晶により光学純度の向上が可能であり、有用な中間体である。

【0018】

具体的に、一般式 (7) の化合物を例示すると、2-クロロ-1-(3-ニトロ
フェニル) エタノン、2-クロロ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェ
ニル) エタノン、2-クロロ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル) エタ
ノン、2-クロロ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル) エタノン、2-ブ

ロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノン、2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノン、2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノン、2-ブロモ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノン等が挙げられる。

【0019】

また、具体的に一般式(5)の化合物を例示すると、1-(3-ニトロフェニル)オキシラン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)オキシラン、1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)オキシラン、1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)オキシラン等が挙げられ、特に、(R)-1-(3-ニトロフェニル)オキシラン、(R)-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)オキシラン、(R)-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)オキシラン、(R)-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)オキシラン等が好ましい例として挙げられる。

【0020】

上述の工程において、一般式(7)で表される化合物を還元して、一般式(6)で表される化合物を生成せしめる工程は、特に特徴的な工程である。

具体的に、一般式(6)の化合物を例示すると、2-クロロ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、2-クロロ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、2-クロロ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、2-クロロ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール、2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、2-ブロモ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール等が挙げられる。特に、(R)-2-クロロ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-クロロ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-クロロ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-クロロ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシ-3-

ーニトロフェニル) エタノール、(R)-2-ブromo-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル) エタノール、(R)-2-ブromo-1-(4-ブromo-3-ニトロフェニル) エタノール、(R)-2-ヨード-1-(3-ニトロフェニル) エタノール等が好ましい例として挙げられる。

【0021】

また、上述の工程において、一般式(1)で表される化合物の光学異性体の一方を取得する場合には、一般式(7)の化合物を不斉還元することが好ましく、その場合には、取得される一般式(6)のハロヒドリン、一般式(5)、(4)、(3)、(2)および一般式(1)で表される化合物が、いずれか一方の光学異性体となり、特徴的な工程である。

上記の合成経路において、一般式(4)および(3)の化合物は新規物質であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用できる可能性のある好ましい中間体である。

【0022】

具体的に一般式(4)の化合物を例示すると、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-ブromo-3-ニトロフェニル)エタノール、およびその塩等が挙げられる。さらに、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-

[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール、およびその塩等が好ましい例として挙げられる。

【0023】

さらに、具体的に一般式(3)の化合物を例示すると、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ-1-(3-アミノフェニル)エタノール、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ-1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)エタノール、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ-1-(3-アミノ-4-クロロフェニル)エタノール、2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ-1-(3-アミノ-4-ブロモフェニル)エタノール、およびその塩等が挙げられる。

【0024】

さらに、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ-1-(3-アミノフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ-1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ-1-(3-アミノ-4-クロロフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ-1-(3-アミノ-4-ブロモフェニル)エタノール、およびその塩等が好ましい例として挙げられる。

上記の合成経路における、一般式(5)の化合物と一般式(9)の化合物とのカップリング反応には、一般式(5)の化合物のR¹¹が水素原子またはハロゲン原子である場合により好ましい。

【0025】

【発明の実施の形態】

本願発明において、R¹¹およびR¹としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸

基 (R^{11} においては、保護化された水酸基である) が挙げられ、特に水素原子またはハロゲン原子が好ましい例として挙げられる。このハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、特に塩素原子、臭素原子が好ましい例として挙げられる。

【0026】

低級アルキル基の「低級」とは、炭素数 1～6 の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状または分岐状のアルキル基および、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の環状アルキルが好ましい例として挙げられ、特に好ましくはメチルが例示される。

【0027】

R^3 としては、前述の低級アルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。また、ベンジル基も好ましい例として例示される。

R^2 は、アミノ基の保護基であるが、このアミノ基の保護基としては、例えば、アシル基、あるいは容易に脱保護可能なアラルキル基等が例示される。容易に脱保護可能なアラルキル基としては、例えば、炭素数 7 から 16 の炭素を含むアラルキル基が用いられ、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等、および (1-ナフチル) メチル基、2-(1-ナフチル) エチル基、2-(2-ナフチル) エチル基等が挙げられ、フェニル基およびナフチル基上に、例えば、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子等の適当な置換基を適当な位置に有していても良い。特に好ましくはベンジル基が例示される。

【0028】

A としては、特にカルバゾール基であることが好ましい。

上記の一般式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、および (6) の各化合物において、* は不斉炭素原子を示し、2 つの光学異性体が存在する。従って、これらの化合物は光学的に純粋なそれぞれ異性体のみならず、任意の 2 つの異性体混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、例

えば不斉炭素の好ましい配置は絶対配置 R が例示される。

【0029】

R¹¹における水酸基の保護基としては、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、アラルキル基、トリアルキルシリル基、アルコキシアルキル基、アシル基等が好ましい例として例示される。これらの水酸基の保護基の導入、脱保護に際しては、成書（例えば、グリーン（T. W. Greene）、ウッツ（P. G. M. Wuts）ら、プロテクティブグループズ イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication））に記載されている公知の方法が用いられるが、例えばベンジル基の導入においては、酸補足剤の存在下、フェノールに塩化ベンジル、臭化ベンジル、ヨウ化ベンジル、またはスルホン酸ベンジル等のベンジル化剤を作用させる例が例示される。ベンジル化剤の添加量は、フェノールに対して、通常、1～5倍モル程度が例示される。

【0030】

この反応は、通常媒体中で行われることが好ましい。媒体としては、アセトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、水、メタノール、エタノール等が挙げられ、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい例として例示される。媒体の使用量としては、フェノール1gあたり、1～5ml程度が例示される。酸補足剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム等が挙げられ、炭酸カリウムが好ましい例として例示される。この酸補足剤の添加量は、アルコールに対して、通常、1～5倍モル程度が例示される。この反応は、通常、-20～150℃、特に、0℃～100℃程度で実施することが好ましく、例えば、1～5時間反応させることが好ましい。

【0031】

水酸基の保護基の除去は、例えば、ベンジル基の場合にはラネーニッケル、パラジウム-炭素または水酸化パラジウム-炭素等の触媒を用い、水素化分解する

ことにより行うことができる。触媒の使用量は、ベンジルエーテルに対して、通常、1～20重量%程度が例示される。この反応は、通常、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の媒体中で行うことが好ましい。媒体の使用量としては、ベンジルエーテル1gあたり、1～5ml程度が例示される。この反応は水素雰囲気下で行われるが、水素圧としては、通常、1～10気圧、特に、1～3気圧程度が好ましい例として例示される。さらに、この反応は通常、-10～100℃で行われ、例えば、1～24時間反応させることが好ましい。

【0032】

アセチル基の除去は、例えば、酢酸エステルに炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を作用させ、加水分解することにより行うことができる。塩基の添加量としては、酢酸エステルに対して、通常、0.1～10倍モル程度が例示される。この反応は、通常、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、あるいはそれらと水との混合媒体中で行うことが好ましく、その使用量としては、酢酸エステル1gあたり、通常、1～5ml程度が例示される。この反応は、通常、-20～100℃、特に、0℃～50℃程度で実施することが好ましく、例えば、1～5時間反応させることが好ましい。

【0033】

アミノ基の保護基の脱保護に際しては、成書（例えば、グリーン（T. W. Greene）、ウッツ（P. G. M. Wuts）ら、プロテクティブグループズイン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication））に記載されている公知の方法が用いられるが、例えば、ベンジル基の場合にはラネーニッケル、パラジウム-炭素または水酸化パラジウム-炭素等の触媒を用い、水素化分解することにより除去することができる。触媒の使用量は、保護アミンに対して、通常、1～20重量%程度が例示される。この反応は、通常、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の媒体中で行うことが好ましい。媒体の使用量としては、保護アミン1gあたり、1～50ml程度が例示される。この反応は水素雰囲気下で行われるが

、水素圧としては、通常、1～10気圧、特に、1～3気圧程度が好ましい例として例示される。

【0034】

さらに、この反応は通常、 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行われ、例えば、1～24時間反応させることが好ましい。但し、 R^{11} がハロゲン原子の場合には、文献（コリーダ（M. Koreeda）ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem.）49巻、2081頁、1984年およびグーベルト（S. Gubert）ら、シンセシス（Synthesis）4巻、318頁、1991年）に記載されている方法に従い脱保護する。

アセチル基の場合には、例えば、塩基性条件下における上述の酢酸エステルの加水分解法に準じて行う例が例示されるが、アミノ基の保護基としてアシル基を用いた場合には、この加水分解反応は、通常、室温～ 100°C 程度で行う方法が好ましい例として例示される。

【0035】

水酸基およびアミノ基の保護基の除去は、段階的に行なっても、一括して行なってもよいが、例えば、 R^{11} がベンジルオキシ基であり、 R^2 がベンジル基である組み合わせにおいては、同一条件により脱保護が可能であって、一括して脱保護することが好ましい。また、 R^{11} がベンジルオキシ基であり、 R^2 がアセチル基である組み合わせにおいては、例えば、 R^2 のアセチル基を脱保護した後、 R^{11} のベンジル基を脱保護する段階的な脱保護の例が挙げられる。但し、その順序はこれらに限定されるものでなく、化合物の物性等により適宜選択して行なうことが好ましい。各々の保護基を脱保護する際の条件は前述の通りである。これらは、特開平9-249623号公報に記載の方法を参考にすることができる。

【0036】

一般式（1）の化合物としては、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-[(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-[(4-ヒドロキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ

）エチル】アミノ-1-〔（4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ）フェニル〕エタノール、2-〔N-〔2-（9H-カルバゾール-2-イルオキシ）エチル】アミノ-1-〔（4-ブロモ-3-メチルスルホニルアミノ）フェニル〕エタノール、およびその塩等が例示され、特に好ましい例として該化合物のR体が例示される。

【0037】

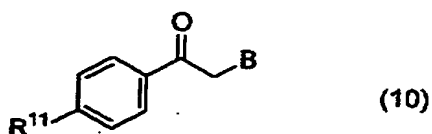
一般式（1）の化合物に関する本発明の製造方法を、以下にさらに詳細に説明する。

即ち、一般式（7）の化合物を還元して一般式（6）のハロヒドリンを得る。次いでアルカリ条件下、一般式（5）で表されるエポキシ体を生成せしめ、次いで一般式（9）で表される化合物と反応させ、一般式（4）で表されるアミノアルコールを生成せしめて、ニトロ基を還元し、一般式（3）で表されるアニリン誘導体を生成せしめ、さらに引き続いて R^3SO_2Cl [R^3 は、前記と同じ意味を有する。]で表される化合物と反応せしめ、一般式（2）で表されるアミノアルコールを生成せしめて、最後に一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式（1）の化合物が得られる。

一般式（7）の化合物は、一般式（10）

【0038】

【化35】



〔式中、 R^{11} およびBは、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表される化合物を、公知のニトロ化剤、例えば、混酸、発煙硝酸、濃硫酸-硝酸カリウム、無水酢酸-硝酸カリウム等を用いてニトロ化することにより取得できる。このニトロ化は、例えば、文献（ガーグ（H. G. Garg）ら、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー（J. Chem. Soc. C）4巻、607頁、1969年）に準じて行うことができる。

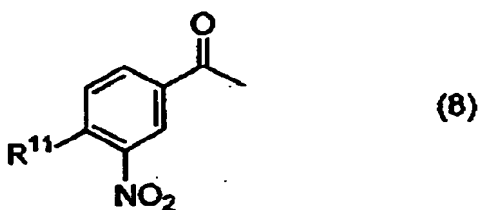
【0039】

一般式(10)の化合物は、 R^{11} が水素原子の場合は、市販品(アルドリッチ社製)をそのまま用いることができるが、 R^{11} が保護化された水酸基の場合には、市販品(カール インダストリー社製)の水酸基を上述の方法により保護化することによって取得できる。 R^{11} がハロゲン原子の場合には、市販(アルドリッチ社製)の4'-ハロアセトフェノンのケトン基の α 位を、塩素化または臭素化することにより取得できる。このケトン基の α 位の塩素化および臭素化は、通常使用される塩素化剤または臭素化剤を用いて行うことができる。塩素化剤としては、例えば、塩素、塩化スルフリル、塩化セレニル、次亜塩素酸、N-クロロコハク酸イミド、塩化第二銅、四級アンモニウム ポリクロリド、ヘキサクロロ-2,4-シクロヘキサジエン、3-クロロ過安息香酸-塩化水素-N,N-ジメチルホルムアミドの複合剤等が例示される。また、臭素化剤としては、臭素、N-ブロモコハク酸イミド、臭化第二銅、四級アンモニウム ポリブロミド等が例示される。

また、一般式(7)の化合物は、一般式(8)

【0040】

【化36】



[式中 R^{11} は前記と同様の意味を示す]で表される化合物のケトン基の α 位を塩素化または臭素化することによっても得られる。塩素化および臭素化は、上記と同様の塩素化剤または臭素化剤を用いて行うことができる。

【0041】

一般式(8)の化合物は、 R^{11} が水素原子または塩素原子の場合には市販品（ICNファーマシューティカルズ社製）をそのまま用いることができる。 R^{11} が塩素原子以外のハロゲン原子である一般式(8)の化合物を入手する場合には、前述の市販（アルドリッチ社製）の4'-ハロアセトフェノンを、上記と同様の条件下でニトロ化することにより取得できる。 R^{11} が保護化された水酸基である一般式(8)の化合物を入手する場合には、市販（アルドリッチ社製）の4'-ヒドロキシ-3'-ニトロアセトフェノンの水酸基を上述の方法により適宜の保護基にて保護化することによって取得できる。

【0042】

一般式(6)の化合物は、上記一般式(7)の化合物を、公知の還元剤によって還元することにより取得できる。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、アルミニウムイソプロポキシド、トリアルキルシラン等が挙げられ、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素化物による還元等が好ましい例として例示される。水素化ホウ素ナトリウムの添加量は、一般式(6)の化合物に対して、通常、0.5～3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、低級アルコール媒体中にて行われることが好ましい。低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、2-プロパノール等が挙げられ、エタノールが好ましい例として例示される。低級アルコールの使用量としては、一般式(7)の化合物1gあたり、通常、1～5ml程度が例示されるが、溶解性が低い場合には、一般式(7)の化合物1gあたり、通常、1～5ml程度のテトラヒドロフランを補助溶媒として添加することが好ましい例として例示される。この反応は、通常、-20～50℃、特に、0℃～室温程度で実施することが好ましく、例えば、1～5時間程度反応させることが好ましい。

【0043】

また、一般式(6)における*に関して、RまたはSのいずれかの光学異性体を得ようとする場合には、各種の文献（阿知波ら、例えば、Chem. Pharm. Bull., 43巻、748頁、1995年または野依ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.) 118巻、2521頁、1996年）により公知の不斉還元触媒の存在下、水素供

給化合物とともに不斉還元すればよい。

【0044】

従来、WO97/20789公報や、特開平9-157196号公報によれば、ケトンから光学活性なアルコールを合成するに際して、各種説明されている。上記の不斉還元触媒は、金属錯体と配位子とからあらかじめ調製して不斉還元反応を行うか、または反応系内で金属錯体と配位子とから調製して用いても良い。即ち、金属錯体は、各種の遷移金属が配位子を持つものとして使用されるが、特に好適には、例えば、 MX_mL_n （ここで、Mは、鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、オスミウム、パラジウム、白金などの第V I I族の遷移金属であり、Xは水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基等を示し、Lは芳香族化合物やオレフィン化合物等の中性配位子を示す。m、nは整数を示す。）で表すことができる遷移金属錯体が用いられる。

【0045】

これらの遷移金属錯体における遷移金属としては、ルテニウムが望ましいものの一つである。前記の中性配位子が芳香族化合物である場合は、例えば単環式芳香族化合物が例示される。ここで、前記芳香族化合物は、各種の置換基、例えば、水素原子、飽和あるいは不飽和の炭化水素基、アリル基、あるいは異原子を含む官能基等で置換されていてもよく、任意の個数、任意の位置に置換してもよい。置換基としては、さらに詳しくは、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基、ベンジル、ビニル、アリルなどの不飽和炭化水素等の基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基等の異原子を含む官能基を挙げることができる。

【0046】

さらに、金属錯体の具体的な例としては、例えば以下の例が挙げられる。

[(S, S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、[(S, S)-N-(p-トルエンスルホ

ニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、
 [(S, S) - N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン]
] ベンゼンルテニウム錯体、[(S, S) - N-トリフルオロメタンスルホニル
 -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、[(S,
 S) - N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シ
 メン) ルテニウム錯体、[(S, S) - N-ベンゼンスルホニル-1, 2-ジフ
 ェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[(S, S) - N-
 (p-フルオロベンゼンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン]
 (p-シメン) ルテニウム錯体、[(S, S) - N-トリフルオロメタンスルホ
 ニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、
 [(S, S) - N-(p-メトキシベンゼンスルホニル) -1, 2-ジフェニル
 エチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[(S, S) - N-メタン
 スルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体
 、[(S, S) - N-(p-トルエンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレ
 ンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S) - N-(p-
 トルエンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテ
 ニウム錯体、ヒドリド-[(S, S) - N-(p-トルエンスルホニル) -1, 2
 -ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-
 [(S, S) - N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] ベ
 ンゼンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S) - N-トリフルオロメタンスル
 ホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、ヒ
 ドリド-[(S, S) - N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジ
 アミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S) - N-ベンゼ
 ンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウ
 ム錯体、ヒドリド-[(S, S) - N-(p-フルオロベンゼンスルホニル) -
 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリ
 ド-[(S, S) - N-トリフルオロメタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエ
 チレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S) - N-
 (p-メトキシベンゼンスルホニル) -1, 2-ジフェニルエチレンジアミ

ン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S, S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-ベンゼンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-(p-フルオロベンゼンスルホニル)-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、クロリド-[(S, S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体等の1, 2-ジフェニルエチレンジアミン-ルテニウム錯体である。以上の金属錯体は、そのまま本発明の触媒として用いることができる。

【0047】

また、以下のロジウム錯体と、以下のキラルホスフィン配位子とを反応せしめて取得できる触媒を用いて、不斉還元することも知られている。例えば、ロジウム錯体としては、 $[Rh(nbd)_2]ClO_4$ (式中、nbdは、ノルボルナジエンを意味する。) や $[Rh(nbd)Cl]_2$ や、 $[Rh(cod)Cl]_2$ (式

中、codは、シクロオクター1, 5-ジエンを意味する。)等が知られている。また、キラルホスフィン配位子としては、例えば、(2R, 3R)-2, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-ビスシクロ[2, 2, 1]ヘプト-5-エン〔略称; (R, R)-NORPHOS〕、(R)-5, 5'-ジメトキシ-4, 4', 6, 6'-テトラメチル-2-ジフェニルホスフィノ-2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-1, 1'-ビフェニル〔略称; (R)-MOC-BIMOP〕、(R)-5, 5'-ジメトキシ-4, 4', 6, 6'-テトラメチル-2, 2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル〔略称; (R)-Cy-BIMOP〕、(2S, 3S)-1, 4-ビス[ビス(4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ブタンジオール〔略称; (S, S)-MOD-DIOP〕、(2S, 3S)-1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ブタンジオール〔略称; (S, S)-DIOP〕、(2S, 3S)-1-ジフェニルホスフィノ-4-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ブタンジオール〔略称; (S, S)-DIOCP〕、(R)-1[(S)-1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール〔略称; (R)-(S)-BPPFOH〕、(S)-1[(S)-1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エタノール〔略称; (S)-(S)-BPPFOH〕、(1S, 2S)-1-(ジフェニルホスフィノ)-2-[(ジフェニルホスフィノ)メチル]シクロペンタン〔略称; (S, S)-PPCP〕、(1R, 2R)-1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2-[(ジフェニルホスフィノ)メチル]シクロペンタン〔略称; (R, R)-CPCP〕が例示される。

【0048】

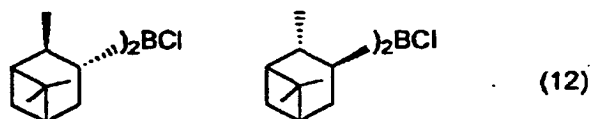
また、触媒量のキラル補助剤(シス-1-アミノ-2-インダノール、あるいはシス-1-アミノ-2-テトラロール)の存在下、一般式(7)の化合物をボランで還元する方法も好ましい例として挙げられる。これらの反応は、文献(ヘット(R. Hett)ら、オーガニック プロセス リサーチ アンド ディベロップメント(Org. Process Res. Dev.) 2巻、96頁、1

998年、あるいは、テトラヘドロンのレターズ (Tetrahedron Letters) 39巻、1705頁、1998年) に記載の方法に従って行えばよい。

また、不斉還元剤として、下式 (12)

【0049】

【化37】

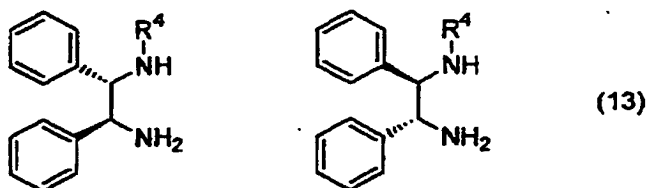


の化合物 (ジイソピノカンフェイルクロロボラン) のいずれかを化学量論量用いて不斉還元する方法も好ましい例として挙げられる。この反応は、文献 (ブラウンら (H. C. Brown)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 54巻、1577頁、1989年) に記載の方法に従って行えばよい。

これら公知の不斉還元触媒、あるいはキラル補助剤の存在下にて不斉還元をする場合には、予め本発明におけるこれらの不斉還元が好ましく進行することを確認して適宜選択することができるが、若干選択に適するものが限定される可能性があり、特に好ましい例としては、例えば、[RuCl₂ (p-シメン)]₂ のルテニウム錯体と、下式 (13)

【0050】

【化38】

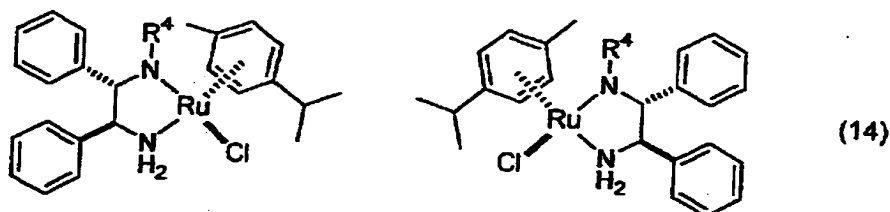


[式中、R⁴ は p-トルエンシルホニル基、あるいはメタンシルホニル基を示す。] で表されるいずれかのキラルなエチレンジアミン配位子とを反応せしめて取

得できる下式 (14)

【0051】

【化39】



〔式中、 R^4 は前記と同じ意味を表す。〕で表されるいずれかの触媒が挙げられる。即ち、一般式 (7) の化合物を、該ルテニウム錯体および適当な水素供給化合物の存在下、不斉還元することにより、光学活性の一般式 (6) の化合物を取得することができる。

【0052】

また、一般式 (7) の化合物としては、B が塩素原子であるものが特に好ましい例として挙げられる。これらの反応は、文献 (野依ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.) 118 巻, 2521 頁、1996 年) に記載の方法に従って行えばよい。

【0053】

一般式 (7) の化合物を、1, 2-ジフェニルエチレンジアミン-ルテニウム錯体により不斉還元するに際しては、該触媒の存在下、一般式 (7) の化合物と水素供給化合物とを反応させればよい。通常、一般式 (7) の化合物に対して、触媒は、0.001~1 倍モル程度添加することが例示される。水素供給化合物として、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール系化合物、ギ酸とトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類から成るコンプレックス、テトラリン、デカリン等の部分的飽和炭素結合を持つ不飽和炭化水素、複素環化合物、ヒドロキノン、亜リン酸等が例示され、特に好ましくは、1/100~100/1 の混合比から成る、ギ酸とトリエチルアミンのコンプレックスを用いる例が例示される。

【0054】

ギ酸とトリエチルアミンのコンプレックスの添加量としては、通常、ギ酸の当量が、一般式(7)の化合物に対して1~10倍モル程度が例示される。また、上記の反応は、媒体中で実施することが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系、アセトン、2-ブタノン等のアセトン系、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系、トルエン、キシレン等の芳香族系、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のホルムアミド系、ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド系、アセトニトリル等のニトリル系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系の媒体が例示され、特に好ましくは、2-プロパノール等のアルコール系の媒体が挙げられる。

【0055】

反応媒体は、一般式(7)の化合物に対して、通常0.1~100重量%程度が例示される。反応温度としては、-30℃~50℃程度で行われる。好ましくは、光学収率も良い-20℃~室温程度で行われる。反応時間としては、0.5~10日程度で行われる。好ましくは、1~3日程度である。

さらに、反応に際して塩基を存在せしめることも好ましく、その塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムメトキシド、カリウム t-ブトキシド等が例示され、さらに、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化リチウムが好ましい例として挙げられる。

【0056】

ギ酸とトリエチルアミンのコンプレックスを水素供給源として使用する、上記の不斉還元反応は、一般式(7)のハロケトン、式(14)のルテニウム触媒、およびギ酸とトリエチルアミンのコンプレックスを、単に媒体中にて混合しておくだけの非常に簡便なものであり、特別な反応容器を必要とせず、コストや手間が省かれる好ましい方法であることが分かる。

【0057】

シス-1-アミノ-2-インダノール、あるいはシス-1-アミノ-2-テトラロールを用いた不斉還元の場合は、一般式(7)の化合物を、これらのキラル

補助剤の存在下、ボランにて還元すればよく、一般式(7)の化合物に対して、該キラル補助剤は、通常、0.05~0.3倍モル程度で行われる。一般式(7)の化合物に対して、ボランは、通常、0.5~1倍モル程度で行われる。反応媒体としては、トルエン、キシレン等の芳香族系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系、ペンタン、ヘキサン等の飽和脂肪族系の媒体が用いられる。好ましくは、テトラヒドロフラン等のエーテル系の媒体が用いられる。反応温度としては、-50℃~50℃程度で行われる。特に好ましくは、-20℃~室温程度で実施するのがよい。反応時間としては、1~24時間程度で行われる。好ましくは、2~10時間程度である。

【0058】

ジイソピノカンフェイルクロロボランを用いた不斉還元の場合は、一般式(7)の化合物を、式(12)のジイソピノカンフェイルクロロボランにて還元すればよく、一般式(7)の化合物に対して、該還元剤は、通常、1~10倍モル程度で行われる。好ましくは、1~3倍モル程度である。反応媒体としては、トルエン、キシレン等の芳香族系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系、ペンタン、ヘキサン等の飽和脂肪族系の媒体が用いられる。好ましくは、テトラヒドロフラン等のエーテル系の媒体が用いられる。反応温度としては、-50℃~50℃程度で行われる。好ましくは、-20℃~0℃程度と低温の方が高光学収率で得られる。反応時間としては、1~24時間程度で行われる。好ましくは、5~15時間程度である。

上記の不斉還元を実施する場合は、予め本発明におけるこれらの不斉還元反応が好ましく進行し、該アルコールが所望の立体配置を有することを確認して、必要な立体配置の不斉還元触媒あるいはキラル補助剤を適宜選択する必要がある。

【0059】

一般式(5)の化合物は結晶性に優れ、再結晶により精製できるばかりでなく、光学純度の向上にも役立つ有用な中間体である。一般式(5)の化合物は、通常知られている方法により、一般式(6)の化合物から得られる。例えば、メタ

ノール、エタノールなどのアルコール系、あるいはアセトン、2-ブタノンなどのアセトン系の媒体中、一般式(6)の化合物に対して、1~5倍モル程度のアルカリを用いて、室温から使用する媒体の還流温度で反応させることが例示される。アルカリとしては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。

【0060】

一般式(4)で示される化合物は新規化合物であり、本化合物は一般式(5)で示される化合物に、一般式(9)で示される化合物を反応させることにより取得できる。この反応は、通常の媒体、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジクロロメタン、クロロホルムなどの媒体中で行うことができるが、2-ブタノールが特に好ましい例として挙げられる。媒体の使用量としては、一般式(5)で示される化合物1gあたり、通常、5~100ml程度が例示される。一般式(5)で示される化合物、および一般式(9)で示される化合物は、等モル量使用することも多いが、好ましくは一般式(9)で示される化合物を過剰量使用して実施される。この反応は、通常、室温~150℃程度、特に、50℃~120℃程度で実施することが好ましい。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。

【0061】

一般式(9)で表される化合物は、公知化合物である1級アミン($\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OA}$) (特開平9-249623号公報に記載された方法により合成)を保護基 R^2 によって保護化することにより取得することができる。即ち、 R^2 がベンジル基である場合には、ベンズアルデヒドによって還元的アルキル化するか、ハロゲン化ベンジル、スルホン酸ベンジル等によってアルキル化すればよい。例えば、還元的アルキル化反応においては、ベンズアルデヒドの添加量は、1級アミンに対して、通常、1~1.5倍モル程度が例示される。この反応は、通常、テトラヒドロフラン、水、メタノール、エタノール等の媒体中で行うこ

とが好ましいが、メタノールが特に好ましい例として例示される。媒体の使用量としては、一級アミン 1 g あたり、通常、10～100 ml 程度が例示される。この反応は、通常室温で実施することが好ましく、例えば、3～10 時間反応させることが好ましい。

【0062】

また、この反応は、通常白金族の触媒存在下で行われることが好ましい。白金族触媒としては、例えば、酸化白金が好ましい例として例示される。白金族触媒の使用量としては、一級アミンに対して、通常、0.01～0.1 倍モル程度が例示される。さらに、この反応は水素雰囲気下で行われるが、水素圧としては、通常、1～10 気圧、特に、1～3 気圧程度が好ましい例として例示される。

別法として、一般式 (9) の化合物は、 $A-OH$ から 2 工程で合成できる。即ち、公知化合物の $A-OH$ と 1, 2-ジブロモエタンとを反応させ、一般式 (11)

【0063】

【化 40】



で表される化合物を生成せしめ、さらにアミン (NH_2-R^2) (R^2 が置換ベンジル基の場合) と反応させることにより得られる。

【0064】

$A-OH$ と 1, 2-ジブロモエタンとの反応は、媒体中、通常塩基存在下、室温から選択した媒体の還流温度までの間で行うことが例示される。1, 2-ジブロモエタンは、 $A-OH$ に対して 3～15 倍モル程度使用することが好ましい。また、媒体として N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、2-ブタノン、アセトニトリル、ジグリム、テトラヒドロフラン等が挙げられ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド等を、 $A-OH$ に対して 1～5 倍モル程度使用することが好ましい。媒体の

使用量としては、 $A-OH$ 1 gあたり、通常、5～100 ml程度が例示される。この反応は、通常、60℃～90℃程度で実施することが好ましく、例えば、3～24時間反応させることが好ましい。

【0065】

一般式(11)の化合物と NH_2-R^2 との反応は、媒体中あるいは無媒体で室温～100℃程度で行うことが例示される。 NH_2-R^2 の使用量は、一般式(11)の化合物に対して、2～50倍モル程度が例示される。媒体としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、2-プロパノール等が挙げられる。

【0066】

$A-OH$ は、特開平9-249623号公報(WO97/25311公報)およびWO99/01431公報に記載の方法により取得可能であるが、例えば、2-ヒドロキシカルバゾールは市販品(アルドリッチ社製)を使用することが簡便であり、好ましい。

上記の通り、一般式(9)の化合物は、 $A-OH$ から2工程で調製でき、結晶性が良好であり、濾過操作のみで、手間をかけることなく取得できる。さらに、一般式(5)の化合物との反応において、過剰分を反応終了後、回収して再使用することも可能であり、コストや手間が省かれる、好ましい方法であることが分かる。

【0067】

一般式(3)で示される化合物は新規物質であり、本化合物は、一般式(4)の化合物を公知の方法により還元することによって取得できる。還元剤は、置換基 R^{11} の種類により適宜選択することが好ましい。例えば、 R^{11} が水素原子、ベンジルオキシ基の場合には、水素化アルミニウムリチウム、ボランなどの金属水素化物、スズ、鉄、チタン、亜鉛、およびその塩化物、硫化ナトリウムなどによる還元等が挙げられるが、酸化白金などの白金族触媒存在下での水素による還元が特に好ましい例として例示される。酸化白金は、一般式(4)の化合物に対して、通常、0.001～0.1倍モル程度用いられるが、0.005～0.03倍モル程度が特に好ましい。この反応は、通常、メタノール、エタノール、2-

プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、水などの媒体中で行うことが好ましいが、エタノールが特に好ましい例として例示される。

【0068】

媒体の使用量としては、一般式(4)の化合物1gあたり、通常、1~50ml程度が例示される。さらに、この反応は水素雰囲気下で行われるが、水素圧としては、通常、1~10気圧、特に、1~3気圧程度で実施することが好ましく、例えば、0.5~5時間反応させることが好ましい。また、 R^{11} がハロゲン原子の場合には、遷移金属錯体存在下での水素化ホウ素ナトリウム、またはスズ、鉄、チタン、亜鉛、およびその塩化物、硫化ナトリウムなどによる還元等が挙げられるが、ビス(2,4-ペンタンジオナト)銅存在下での、水素化ホウ素ナトリウムによる還元が特に好ましい例として例示される。この反応は、文献(ハナヤ(K. Hanaya)ら、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー(J. Chem. Soc. Perkin I) 2409頁、1979年)に記載の方法に従って行えばよい。

【0069】

一般式(2)で示される化合物は、一般式(3)の化合物と、 R^3SO_2Cl [R^3 は、前記と同じ意味を有する。]を、塩基の存在下で反応させることにより取得できる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機第三アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基などが挙げられるが、ピリジンが特に好ましい例として例示される。その使用量は、通常、1~10倍モル程度が例示されるが、媒体と兼ねて使用することも好ましい。また、この反応は、通常ピリジン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、アセトン等の媒体中で行うことが好ましいが、テトラヒドロフランが特に好ましい例として例示される。媒体の使用量としては、一般式(3)の化合物1gあたり、通常、1~50ml程度が例示される。この反応は、通常、0℃~50℃程度で実施することが好ましく、例えば、0.5~5時間反応させることが好ましい。

【0070】

R^3SO_2Cl は市販品（アルドリッチ社製）を用いることができるが、入手不能のものについては、 R^3SO_3Na を公知の塩素化剤により塩素化することによって取得できる。塩素化剤としては、例えば、塩化チオニル、五塩化リン等が挙げられる。

続いて、前述した手法に従い、一括または段階的に保護基を除去することにより、一般式（1）で表される化合物を得ることができる。

【0071】

上記の合成経路において、各工程にて、生成物を公知の精製手段、例えばカラムクロマトグラフィー等により精製することも好ましいが、一般式（7）の化合物や一般式（5）の化合物等の結晶性が良好であり、簡単な再結晶により、手間をかけることなく次の工程に使用することが出来、コストや手間が省かれる好ましい方法であることがわかる。また、いずれの工程も特に収率が問題となるものもなく、収率的にも好ましい方法であることが分かる。

上記の合成経路において開示された、一般式（7）で表される化合物のカルボニル基の不斉還元はとくに特徴的な工程であり、その還元体は有用な中間体である。

【0072】

前述した通り、一般式（1）の化合物は、2つの異なる光学活性体として存在し得る。本発明に記載の方法はラセミ混合物、および必要ならば光学異性体も与え得る。上記で説明した反応は、関与する立体化学を変化させるものではない。2種の異性体の混合物が得られた後に光学異性体を分離したい場合には、樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩として、分別晶析などの適当な方法により分離できる。分別晶析は、適当な溶媒、好ましくは低級アルコール（例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールおよびその混合物）を使用して行うことができる。各組の鏡像異性体は、ジアステレオマー塩の形成、光学活性カラムを使用するクロマトグラフィーあるいはその他の手段により純粋異性体に分離できる。

【0073】

出発原料の一方が光学的に活性である場合には、このようにして得られたジアステレオマーの混合物は、上記の手法により純粋異性体に分離される。この分離は、一般式(1)で表される化合物を用いても良いが、一般式(1)の、上記製造方法の工程で得られる中間体アミノアルコール(4)、(3)、(2)の段階で行っても良い。光学活性の異性体に分離精製することによって、より高活性の異性体のみを使用するために、効果の向上あるいは副作用の解離などが可能であり、医薬品として好ましい。

【0074】

本発明における一般式(1)、(2)、(3)、および(4)の化合物の塩には、公知の塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩や、あるいは樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれるが、医薬的に許容される塩が特に好ましい。一般式(1)、(2)、(3)、および(4)の化合物からその塩となす場合には、メタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸二水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸などの医薬的に許容される鉱酸または有機酸を挙げることができる。

【0075】

【実施例】

以下の実施例により、本発明をさらに説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

薄層クロマトグラフィー(TLC)は、Precoated silica gel 60 F254(MERCK社製)を使用した。各実施例中に記載した溶媒で展開後、UV(254nm)照射、ニンヒドリンによる呈色により確認した。TLCのR_f値は、遊離アミンの値を示す。有機溶媒を乾燥とは、無水硫酸マグネシウム或いは無水硫酸ナトリウムを使用した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(Wako-gel C-200:和光純薬社製)を使用した。

融点 (mp) の測定は、BUCHI 510 (BUCHI 社) を用いて行った。

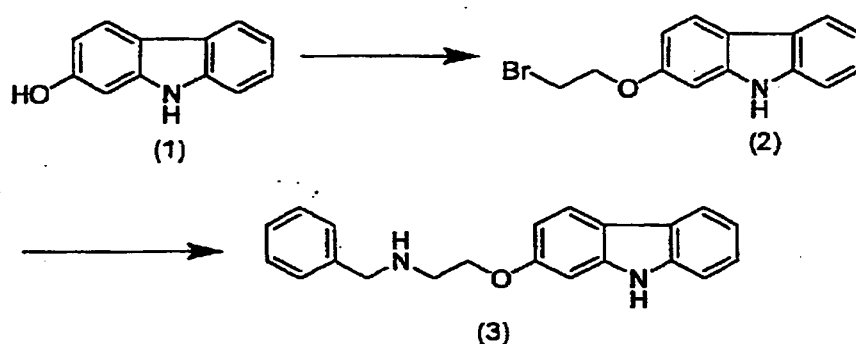
核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、AC-200P (FT-NMR, BRUKER 社) を用いた。化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として使い、 δ (ppm) で、また結合定数は J (Hz) で示した。マススペクトル (MS) は JEOL-JMS-SX102 を使い、高速電子衝突マススペクトラム (FAB-MS) により測定した。

【0076】

【参考例】

【0077】

【化 41】



化合物 (1) (30 g、アルドリッチ社製)、炭酸カリウム (113.1 g、和光純薬社製) 及び 1, 2-ジブロモエタン (211 ml、和光純薬社製)、2-ブタノン (165 ml) の混合物を還流温度で 28 時間激しく攪拌した。水 (1050 ml) に反応液を一気に投入し、攪拌後、結晶を濾取し、水 (1000 ml)、2-プロパノール (250 ml) で順次洗浄した後、室温で減圧乾燥し、白色固形物として化合物 (2) (43.43 g) を得た。

【0078】

$R_f = 0.51$ (酢酸エチル : n -ヘキサン = 1 : 2)、

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.82-3.85 (2H, m)、4.36-4.43 (2H, m)、6.80 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$)、6.99 (1H, d, $J = 2.2$)、7.11 (1H, m)、7.29 (1H,

m)、7.42 (1H, d, J=8.3)、7.98 (1H, d, J=8.5)、8.00 (1H, d, J=7.7)、11.13 (1H, s)

HPLC: 保持時間 (36.0分) (カラム: COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製; 4.6mm ID×150mm)、溶媒: 50mMリン酸二水素カリウム水溶液/メタノール=4/6、流速: 1.0ml/min、検出波長254nm、25℃)

【0079】

次いで上記化合物(2) (32g) をベンジルアミン (111ml、和光純薬社製) と混合し、内温95℃で20分間加熱攪拌した。水 (930ml) に反応液を一気に投入し、30分間攪拌後、結晶を濾取した。結晶を水 (600ml)、2-プロパノール (400ml) で洗浄し、室温で減圧乾燥することにより、白黄色固形物 (34.9g) を得た。これをシリカゲル1.5Kgを用いたカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:2及び酢酸エチル: エタノール=4:1) で精製し、白黄色化合物として化合物(3) (30.7g) を得た。

【0080】

融点: 167-169℃

Rf=0.33 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2)、

Mass: 317 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.30 (1H, s)、2.91 (2H, t, J=5.8)、3.79 (2H, s)、4.11 (2H, t, J=5.8)、6.77 (1H, dd, J=8.5, 2.2)、6.96 (1H, d, J=2.2)、7.10 (1H, m)、7.20-7.44 (7H, m)、7.92-8.00 (2H, m)、11.09 (1H, s)

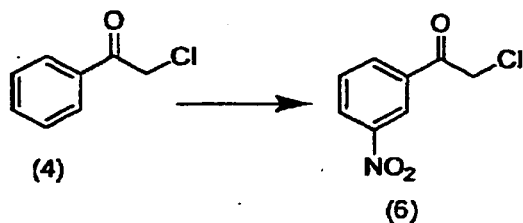
HPLC: 保持時間 (8.0分) (カラム: COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製; 4.6mm ID×150mm)、溶媒: 50mMリン酸二水素カリウム水溶液/メタノール=4/6、流速: 1.0ml/min、検出波長254nm、25℃)

【0081】

【実施例 1】

【0082】

【化 4 2】



化合物 (4) からの化合物 (6) の合成は、ガーグ (H. G. Garg) ら、(J. Chem. Soc. C, 4 巻、607 ページ、1969 年) により報告された方法に準じて行った。すなわち、氷冷した発煙硝酸 (10 ml, 和光純薬社製) に化合物 (4) (1.0 g、東京化成社製) を少量ずつ、反応液の温度が 5℃ を越えないようにしながら添加した。氷冷下 1 時間攪拌した後、反応液を氷水 (100 ml) 中に添加した。析出物を酢酸エチル (50 ml) で 2 回抽出し、有機層を合わせた後、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄することにより、化合物 (6) を得た。

【0083】

融点: 98-100℃、

R_f = 0.55 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2)、

¹H-NMR (DMSO-d₆): 5.33 (2H, s)、7.83-7.91 (1H, m)、8.37-8.41 (1H, m)、8.48-8.54 (1H, m)、8.68 (1H, br s)

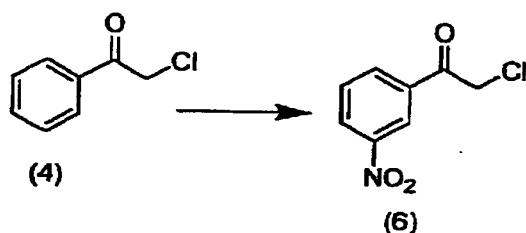
HPLC: 保持時間 (8.4 分) (カラム: COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒: 50 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / アセトニトリル = 6/4、流速: 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25℃)

【0084】

【実施例 2】

【0085】

【化43】



化合物(4)からの化合物(6)の合成の別法として、バーケンバス(Charles Barkenbus)ら、(J. Am. Chem. Soc., 56巻, 1369-1370ページ、1934年)により報告された方法を用いた。すなわち、 -20°C 以下に冷却した濃硫酸(9.4 ml、国産化学社製)に化合物(4)(1.0 g、東京化成社製)を少しずつ添加した。化合物(4)が溶解した後、濃硫酸(0.8 ml)と硝酸(0.6 ml、和光純薬社製)の混合物を反応液の温度を -20°C 以下に保ちながら添加した。そのままの温度で30分間攪拌後、反応液を氷(20 g)に添加し、さらに水(50 ml)を加えた。析出物を酢酸エチル(50 ml)で2回抽出し、有機層を合わせた後、飽和食塩水(50 ml)で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄することにより、化合物(6)を得た。

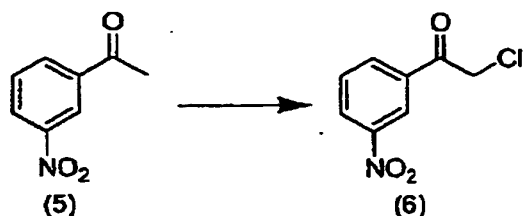
ここで得た化合物は実施例1で取得した化合物とTLC、HPLCにおける挙動が一致した。

【0086】

【実施例3】

【0087】

【化 4 4】



化合物 (5) からの化合物 (6) の合成は、キム (Hak Jin Kim) ら、(Bull. Korea Chem. Soc., 11 巻, 184-186 ページ, 1990 年) により報告された方法に準じて行った。すなわち、化合物 (5) (1.0 g、東京化成社製) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、さらに濃塩酸 (1.5 ml、片山化学社製) とジメチルホルムアミド (16.5 ml) の混合物を加えた。ついで、 α -クロロ過安息香酸 (3.0 g、東京化成社製、含量約 70%) を添加し、室温で 6 時間攪拌した。反応液を氷冷した 5% 炭酸カリウム水溶液 (250 ml) に加え、ジエチルエーテル (160 ml) で 2 回抽出した。有機層を合わせて 5% 炭酸カリウム水溶液 (125 ml) で 2 回洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィー (溶出液; n -ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、白色結晶として化合物 (6) を得た。

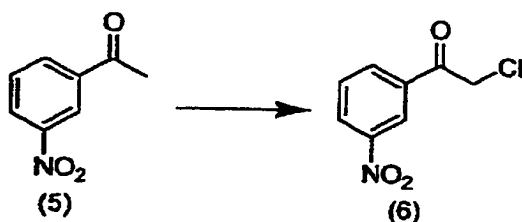
ここで得た化合物は実施例 1 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

【0088】

【実施例 4】

【0089】

【化 4 5】



化合物 (5) (1.5 g、東京化成社製) のジクロロメタン (9 ml) 及びメタノール (1.5 ml) の溶液に、室温で塩化スルフリル (2.0 g、和光純薬社製) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を 1 時間かけて滴下した。反応終了後、水 (5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌後、分液して有機層を取得した。減圧下溶媒を留去し、残留物として黄色結晶を得た。ついで、この残留物をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) で洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより残留物として黄色結晶を取得した。この残留物にジエチルエーテル (5 ml) を加え、室温下、懸濁攪拌した後、残渣を濾取し、室温下減圧乾燥することにより、白色結晶として化合物 (6) を得た。

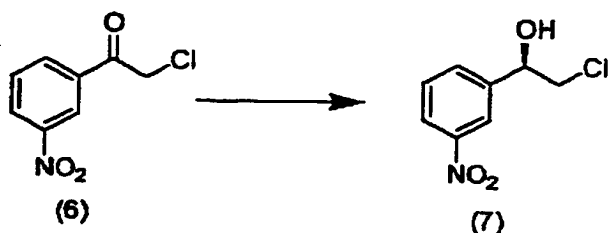
ここで得た化合物は実施例 1 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

【0090】

【実施例 5】

【0091】

【化 4 6】



実施例 1 で取得した化合物 (6) (80 g) を 2-プロパノール (700 ml) に溶解し、野依ら、(J. Am. Chem. Soc., 118 巻, 2521 ページ, 1996 年) により報告された方法に従い合成した [(S, S)-N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体 (768 mg) を加えた。次いでギ酸/トリエチルアミン混合液 [ギ酸/トリエチルアミンコンプレックス 5:2, FLUKA 社製] (100 ml) を加え、室温で 22 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に酢酸エチル (2000 ml) を加え、水 (400 ml)、1 規定塩酸 (400 ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (400 ml)、水 (400 ml) で順次洗浄した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状物として化合物 (7) (76.8 g) を得た。

【0092】

Rf = 0.55 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)、

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 3.80 (1H, dd, J=8.3, 4.5)、3.88 (1H, dd, J=8.4, 3.3)、5.04 (1H, m)、6.15 (1H, d, J=3.3)、7.67 (1H, m)、7.92 (1H, m)、8.17 (1H, m)、8.32 (1H, brs)

HPLC: 保持時間 (5.4 分) (カラム: COSMOSIL ODS-5 (ジエールサイエンス社製; 4.6 mm ID×150 mm)、溶媒: 50 mM リン酸二水素カリウム水溶液/アセトニトリル=6/4、流速: 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25℃)

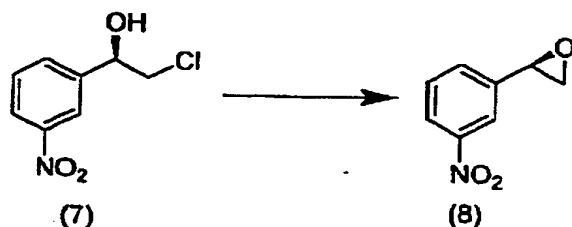
HPLC: 保持時間 (R 体: 19.8 分) (カラム: CHIRALPAK AS (ダイセル社製; 4.6 mm ID×250 mm)、溶媒: n-ヘキサン/エタノール=9/1、流速: 0.5 ml/min、検出波長 254 nm、25℃; 尚、S 体の保持時間は 21.5 分であった。)

【0093】

【実施例 6】

【0094】

【化 4 7】



実施例 5 で取得した化合物 (7) (76.8 g) を 2-プロパノール (2000 ml) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (300 ml) を 20 分かけて添加した。室温で 30 分間攪拌した後、反応液を氷冷し攪拌しながら、氷冷した水 (7500 ml) を 1 時間かけて添加した。氷冷下、30 分間攪拌し、析出した結晶を濾取し、室温下減圧乾燥することにより、淡黄色結晶として化合物 (8) (52.5 g) を得た。

【0095】

融点：38-39℃、

R_f = 0.60 (酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2)、

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.93 (1H, dd, J = 5.3, 2.5)、3.22 (1H, dd, J = 5.2, 4.1)、4.15 (1H, dd, J = 4.1, 2.6)、7.64-7.79 (2H, m)、8.11-8.21 (2H, m)

【0096】

HPLC : 保持時間 (6.9 分) (カラム : COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製 ; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 50 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 1.0 ml / min、検出波長 254 nm、25℃)

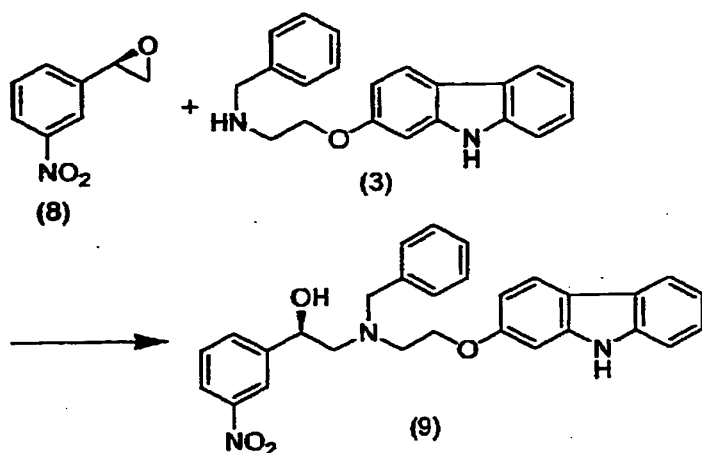
HPLC : 保持時間 (R 体 : 16.1 分) (カラム : CHIRALPAK AD (ダイセル社製 ; 4.6 mm ID × 250 mm)、溶媒 : n-ヘキサン / エタノール = 85 / 15、流速 : 0.5 ml / min、検出波長 254 nm、35℃ ; 尚、S 体の保持時間は 13.8 分であった。)

【0097】

【実施例7】

【0098】

【化48】



実施例6で得た化合物(8) (3.2 g)と参考例で得た化合物(3) (12.3 g)及び2-ブタノール (96 ml)の混合物を内温95℃で8時間加熱撹拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物に酢酸エチル (320 ml)、0.5規定塩化水素/2-プロパノール溶液 (77.5 ml)を加え、0℃で1時間撹拌した。不溶物である化合物(3)の塩酸塩を濾取した後、濾液に飽和食塩水 (320 ml)を加え、分液して有機層を得た。さらに、この有機層を飽和重曹水 (320 ml)で洗浄後、乾燥し減圧下で溶媒を留去することにより、化合物(9) (8.35 g)を淡黄色アモルファスとして得た。

【0099】

R_f = 0.69 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.79 (2H, t, J = 6.4)、2.95 (2H, t, J = 5.6)、3.71 (1H, d, J = 13.9)、3.84 (1H, d, J = 13.8)、4.01-4.08 (2H, m)、4.86 (2H, br s)、5.47 (1H, d, J = 4.0)、6.70 (1H, dd, J = 8.5, 2.2)、6.89 (1H, d, J = 2.1)、7.06-7.59 (5H, m)、7.77-8.17 (4H, m)、11.06 (1H, s)

【0100】

HPLC：保持時間（7.8分）（カラム：COSMOSIL 5C18-A R（ナカライテスク社製；6.0mmID×150mm）、溶媒：5mMリン酸二水素カリウム水溶液／メタノール＝2／8、流速：1.0ml/min、検出波長254nm、25℃）

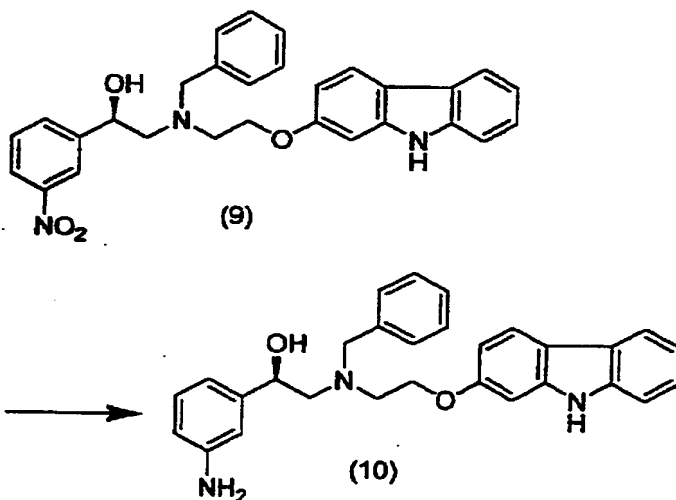
HPLC：保持時間（R体：71.3分）（カラム：CHIRALCEL OJ-R（ダイセル社製；4.6mmID×150mm）、溶媒：0.5M過塩素酸ナトリウム水溶液（過塩素酸によりpH2に調整）／アセトニトリル＝6／4、流速：0.5ml/min、検出波長 233nm、35℃； 尚、S体の保持時間は65.0分であった。）

【0101】

【実施例8】

【0102】

【化49】



実施例7で得た化合物（9）（8.35g）のメタノール（125ml）溶液に酸化白金（39mg、アルドリッチ社製）を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下、溶媒留去し化合物（10）（7.74g）を淡黄色アモルファスとして取得した。

【0103】

Rf = 0.36 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.69 (2H, d, $J=6.1$)、2.97 (2H, brs)、3.83 (2H, brs)、4.05-4.08 (2H, m)、4.57 (2H, brs)、4.81 (1H, d, $J=3.1$)、4.94 (2H, brs)、6.40-6.47 (1H, m)、6.57 (1H, brs)、6.73 (1H, dd, $J=8.6, 2.1$)、6.89-6.96 (2H, m)、7.06-7.43 (4H, m)、7.92-7.99 (2H, m)、11.06 (1H, s)

【0104】

HPLC : 保持時間 (3.4分) (カラム : COSMOSIL 5C18-A R (ナカライテスク社製 ; 6.0mm ID \times 150mm)、溶媒 : 5mMリン酸二水素カリウム水溶液 / メタノール = 2 / 8、流速 : 1.0ml/min、検出波長 254nm、25℃)

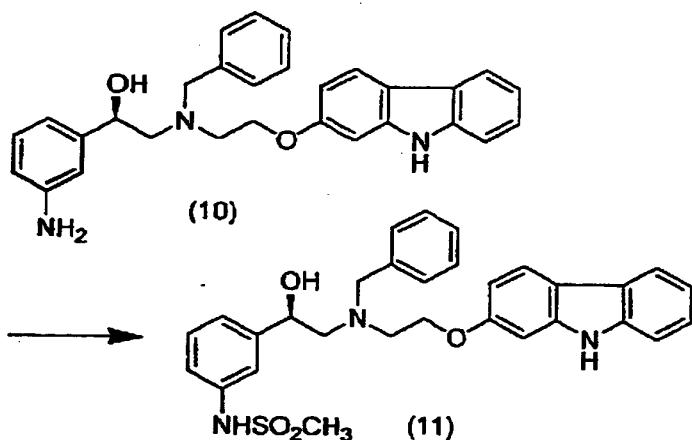
HPLC : 保持時間 (R体 : 10.4分) (カラム : CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社製 ; 4.6mm ID \times 150mm)、溶媒 : 0.5M過塩素酸ナトリウム水溶液 (過塩素酸により pH2 に調整) / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 0.5ml/min、検出波長 233nm、35℃ ; 尚、S体の保持時間は 12.5分であった。)

【0105】

【実施例 9】

【0106】

【化 50】



実施例 8 で得た化合物 (10) (7.74 g) のテトラヒドロフラン (78 ml) 溶液にピリジン (11 ml、和光純薬社製) を加え、0℃に冷却した。次いでメタンスルホニルクロライド (1.59 ml、東京化成社製) を 15 分かけて添加し、0℃で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 ml) と 1 規定塩酸 (200 ml) を加え、分液し、有機層を得た。有機層を水 (200 ml) で 2 回、飽和重曹水 (200 ml)、飽和食塩水 (200 ml) で順次洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、化合物 (11) (9.0 g) を微橙色アモルファスとして得た。

【0107】

R_f = 0.40 (メチルエチルケトン : トルエン = 1 : 2)、

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.75 (2H, d, J = 6.1)、2.91 (3H, s)、2.95-3.01 (2H, m)、3.80 (2H, brs)、4.02-4.09 (2H, m)、4.66-4.69 (2H, m)、5.47 (1H, brs)、6.73 (1H, dd, J = 8.4, 1.9)、6.92 (1H, d, J = 2.0)、7.02-7.45 (7H, m)、7.93-8.00 (2H, m)、11.06 (1H, s)

【0108】

HPLC : 保持時間 (3.1 分) (カラム : COSMOSIL 5C18-A R (ナカライテスク社製 ; 6.0 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 5 mM リン酸

二水素カリウム水溶液／メタノール＝2／8、流速：1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25℃)

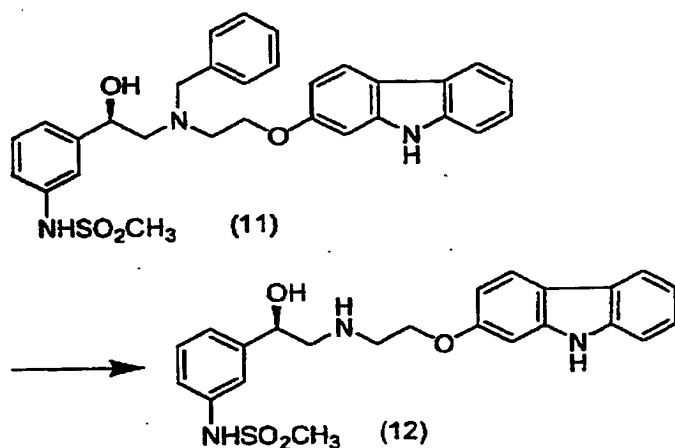
HPLC：保持時間（R体：21.7分）（カラム：CHIRALCEL OJ-R（ダイセル社製；4.6 mm ID×150 mm）、溶媒：0.5 M 過塩素酸ナトリウム水溶液（過塩素酸により pH 2 に調整）／アセトニトリル＝6／4、流速：0.5 ml/min、検出波長 233 nm、35℃；尚、S体の保持時間は 27.7 分であった。）

【0109】

【実施例 10】

【0110】

【化 51】



実施例 9 で得た化合物 (11) (2.0 g) のエタノール (100 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (100 mg、メルク社製) を加え、常圧の水素雰囲気下、内温約 70℃ で 4 時間攪拌した。冷却後、テトラヒドロフラン (40 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌後濾過し、残渣をテトラヒドロフラン (8 ml) で洗浄した後、濾液と洗液を合わせて減圧下溶媒留去し、淡黄色固形物として化合物 (12) (1.2 g) を取得した。

ここで取得した化合物が、公知（特開平 9-249623 号公報）の方法に従って取得した化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することによ

り確認した。

【0111】

HPLC：保持時間（6.6分）（カラム：YMC-Pack Pro C18（ワイエムシー社製；4.6mmID×150mm）、溶媒：20mMリン酸ナトリウム緩衝液（pH2.9）／アセトニトリル＝70／30、流速：1.0ml/min、検出波長254nm、25℃）

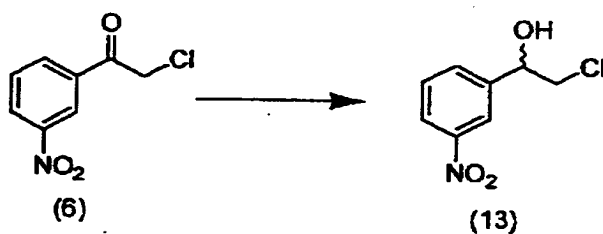
HPLC：保持時間（R体：24.6分）（カラム：CHIRALCEL OJ-R（ダイセル社製；4.6mmID×150mm）、溶媒：0.5M過塩素酸ナトリウム水溶液（過塩素酸によりpH2に調整）／アセトニトリル＝6／4、流速：0.5ml/min、検出波長233nm、35℃；尚、S体の保持時間は22.1分であった。）

【0112】

【実施例11】

【0113】

【化52】



実施例1で合成した化合物（6）（5.0g）にメタノール（250ml）及びテトラヒドロフラン（50ml）を加えて溶解し、氷冷した。ついで水素化ホウ素ナトリウム（480mg、片山化学社製）を加え、室温下で2時間攪拌した。1規定塩酸（13ml）を加えて、減圧下溶媒を留去し、残留物に酢酸エチル（300ml）と水（300ml）を加え分液した。有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、化合物（13）（5.0g）を得た。

ここで得た化合物は実施例5で取得した化合物とTLC、HPLCにおける挙動が一致した。

【0114】

Rf = 0.55 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)、

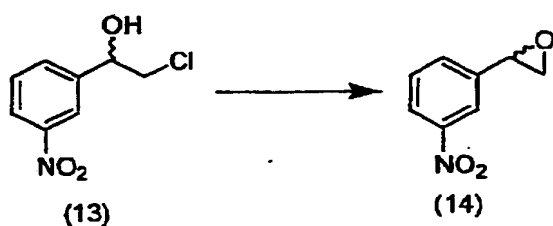
HPLC : 保持時間 (5.4分) (カラム : COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製 ; 4.6mm ID × 150mm)、溶媒 : 50mMリン酸二水素カリウム水溶液 / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 1.0ml/min、検出波長 254nm、25℃)

【0115】

【実施例 12】

【0116】

【化 53】



実施例 11 で取得した化合物 (13) (5.0g) のメタノール (80ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (40ml) を 10 分かけて加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応液に酢酸エチル (300ml)、水 (300ml) を加えて分液し、有機層を得た。有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、淡黄色油状物として化合物 (14) (3.9g) を得た。

ここで得た化合物は実施例 6 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

【0117】

Rf = 0.60 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)、

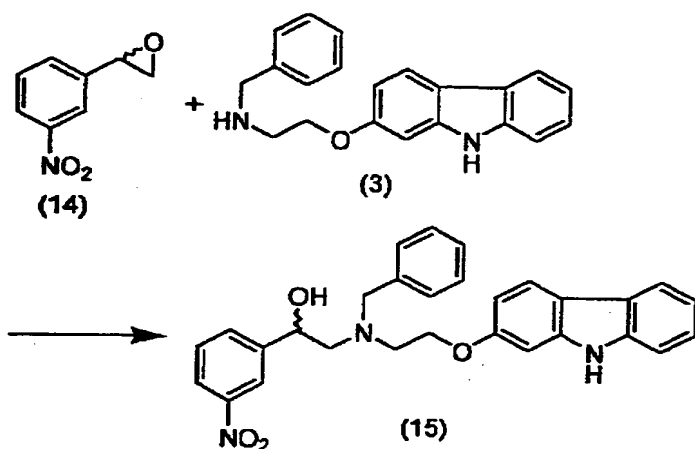
HPLC : 保持時間 (6.9分) (カラム : COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製 ; 4.6mm ID × 150mm)、溶媒 : 50mMリン酸二水素カリウム水溶液 / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 1.0ml/min、検出波長 254nm、25℃)

【0118】

【実施例 13】

【0119】

【化 54】



実施例 12 で取得した化合物 (14) (1.6 g) と参考例で得た化合物 (3) (6.3 g) 及び 2-ブタノール (48 ml) の混合物を内温 95℃ で 8 時間加熱攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物に酢酸エチル (160 ml)、0.5 規定塩化水素 / 2-プロパノール溶液 (39 ml) を加え、0℃ で 1 時間攪拌した。不溶物を濾取し、化合物 (3) を塩酸塩として回収した後、濾液に飽和食塩水 (160 ml) を加え、分液して有機層を得た。更にこの有機層を飽和重曹水 (160 ml) で洗浄、乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、化合物 (15) (4.2 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

ここで得た化合物は、実施例 7 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

【0120】

R_f = 0.69 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

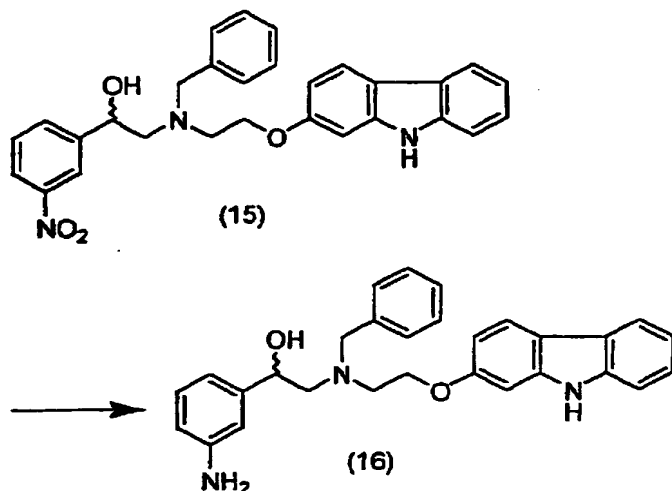
HPLC : 保持時間 (7.8 分) (カラム : COSMOSIL 5C18-A R (ナカライテスク社製 ; 6.0 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 5 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / メタノール = 2 / 8、流速 : 1.0 ml / min、検出波長 254 nm、25℃)

【0121】

【実施例 14】

【0122】

【化 55】



実施例 13 で得た化合物 (15) (4.8 g) のメタノール (72 ml) 溶液に酸化白金 (24 mg、アルドリッチ社製) を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下溶媒を留去し、化合物 (16) (4.5 g) を淡黄色アモルファスとして取得した。

ここで得た化合物は、実施例 8 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

$R_f = 0.36$ (酢酸エチル : n -ヘキサン = 1 : 1)、

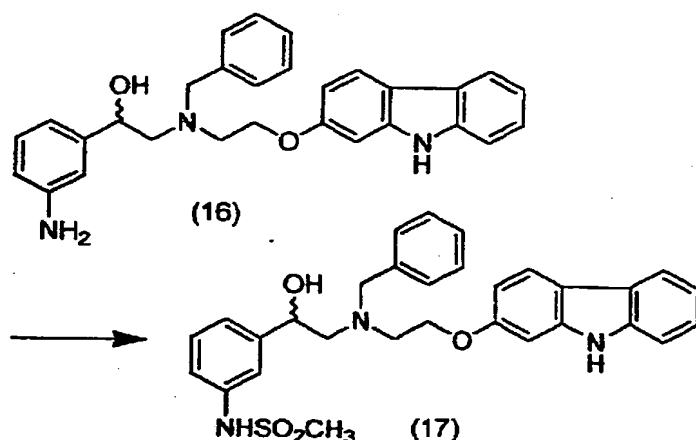
HPLC : 保持時間 (3.4 分) (カラム : COSMOSIL 5C18-A R (ナカライテスク社製 ; 6.0 mm ID \times 150 mm)、溶媒 : 5 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / メタノール = 2 / 8、流速 : 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25℃)

【0123】

【実施例 15】

【0124】

【化 56】



実施例 14 で得た化合物 (16) (9.0 g) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液にピリジン (14 ml、和光純薬社製) を加え、0℃に冷却した。次いでメタンスルホニルクロライド (1.8 ml、和光純薬社製) を 15 分かけて添加し、0℃で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (230 ml) と 1 規定塩酸 (230 ml) を加え、分液し、有機層を得た。有機層を水 (230 ml) で 2 回、飽和重曹水 (230 ml)、飽和食塩水 (230 ml) で順次洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、化合物 (17) (10.5 g) を微橙色アモルファスとして得た。

ここで得た化合物は、実施例 9 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

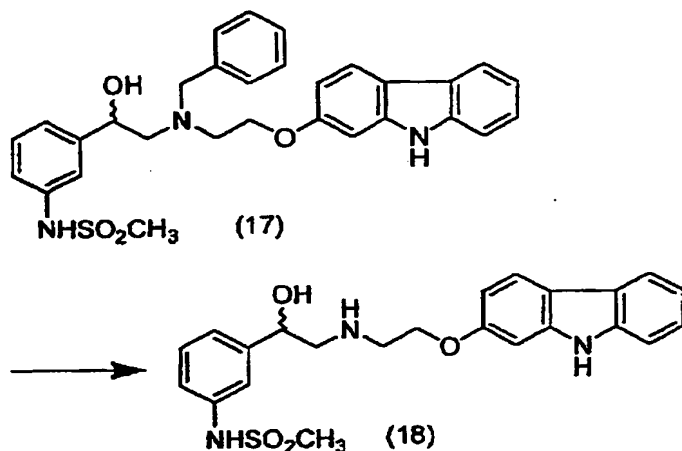
$R_f = 0.40$ (メチルエチルケトン：トルエン = 1 : 2)、
HPLC：保持時間 (3.1 分) (カラム：COSMOSIL 5C18-AR (ナカライテスク社製；6.0 mm ID × 150 mm)、溶媒：5 mM リン酸二水素カリウム水溶液／メタノール = 2 / 8、流速：1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25℃)

【0125】

【実施例 16】

【0126】

【化 57】



実施例 15 で得た化合物 (17) (2.5 g) のエタノール (130 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (125 mg、メルク社製) を加え、常圧の水素雰囲気下内温約 70℃ で 4 時間攪拌した。冷却後、テトラヒドロフラン (50 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌後濾過し、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) で洗浄した後、濾液と洗液を合わせて減圧下溶媒留去し、淡黄色固形物として化合物 (18) (1.5 g) を取得した。

ここで取得した化合物は実施例 10 で取得した化合物と HPLC における挙動が一致した。

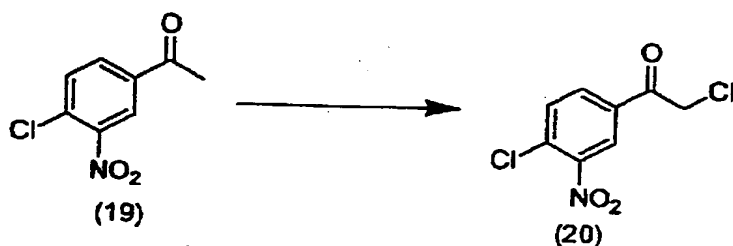
HPLC: 保持時間 (6.6 分) (カラム: YMC-Pack Pro C18 (ワイエムシー社製; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒: 20 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 2.9) / アセトニトリル = 70 / 30、流速: 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25℃)

【0127】

【実施例 17】

【0128】

【化 58】



化合物(19)(60.7g、ランカスター社製)のジクロロメタン(300ml)とメタノール(24.4ml)の溶液に、氷冷下で塩化スルフリル(81.8g、和光純薬社製)のジクロロメタン(120ml)溶液を40分間かけて滴下した。反応終了後、水(215ml)を加え、分液して有機層を取得した。有機層を水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物として黄色固体を得た。この固体を乳鉢で細かく粉碎し、ついでジイソプロピルエーテル(60ml)で30分間、懸濁攪拌し濾過後、さらにジイソプロピルエーテル(40ml)で洗浄し、減圧乾燥することにより黄色固体として化合物(20)を得た。

【0129】

Rf=0.50(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.65(2H, s)、7.73(1H, d, $J=8.6$)、8.11(1H, dd, $J=8.3, 2.0$)、8.45(1H, d, $J=2.0$)

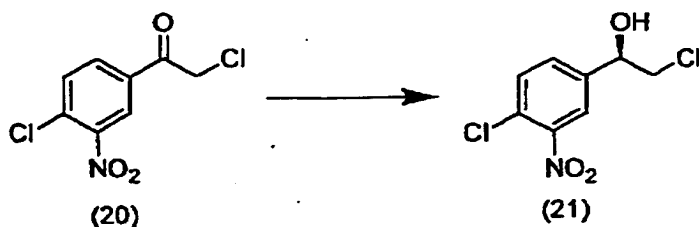
HPLC: 保持時間(5.6分)(カラム: WAKOSIL-II 3C18 HG(和光純薬社製; 4.6mm ID×50mm)、溶媒: 20mMリン酸二水素ナトリウム水溶液(pH2.9)/アセトニトリル=(0min)70/30-(5min)10/90、その後10/90を保持、流速: 1.0ml/min、検出波長233nm、30℃)

【0130】

【実施例18】

【0131】

【化59】



実施例17で合成した化合物(20)(234mg)をテトラヒドロフラン(0.5ml)に溶解し、野依ら、(J. Am. Chem. Soc., 118巻, 2521ページ、1996年)により報告された方法に従い合成した[(S, S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体(5.6mg)を加えた。次いでギ酸/トリエチルアミン混合液[ギ酸/トリエチルアミンコンプレックス5:2、FLUKA社製](0.5ml)を加え、室温で19.5時間攪拌した。

【0132】

反応終了後、反応液に酢酸エチル(6ml)と水(2ml)を加え激しく攪拌し分液した。有機層を1.2規定塩酸(2ml)で3回洗浄した後、飽和食塩水(2ml)で洗浄、乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)で精製し、濃縮することにより化合物(21)(153mg)を得た。

【0133】

R_f=0.35(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)、

¹H-NMR(CDCl₃): 2.82(1H, d, J=3.6)、3.65(1H, dd, J=11.6, 3.6)、3.75(1H, dd, J=11.2, 7.9)、4.99(1H, ddd, J=11.6, 7.9, 3.6)、7.57(2H, s)、7.95(1H, s)

【0134】

HPLC: 保持時間(4.9分)(カラム: WAKOSIL-II 3C18 HG(和光純薬社製; 4.6mmID×50mm)、溶媒: 20mMリン酸二水

素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 70 / 30 - (5 min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速: 1.0 ml / min、検出波長 233 nm、30℃)

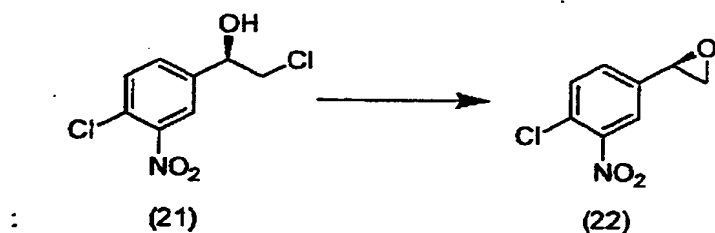
HPLC: 保持時間 (R体: 20.3分) (カラム: CHIRALPAK AS (ダイセル社製; 4.6 mm ID × 250 mm)、溶媒: n-ヘキサン / エタノール = 90 / 10、流速: 0.5 ml / min、検出波長 254 nm、40℃; 尚、S体の保持時間は 17.6分であった。)

【0135】

【実施例19】

【0136】

【化60】



実施例18で取得した化合物(21) (153 mg) の2-プロパノール (2.6 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.48 ml) 加えた。室温で30分間攪拌後、氷水 (2.6 ml) を加えた。析出した白色固体を濾取し減圧下乾燥することにより、化合物(22) (60.9 mg) を得た。

R_f = 0.50 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2)、

¹H-NMR (CDCl₃): 2.76 (1H, dd, J = 2.3, 2.6)、3.21 (1H, dd, J = 5.3, 4.0)、3.92 (1H, dd, J = 4.0, 2.3)、7.44 (1H, dd, J = 8.3, 2.0)、7.54 (1H, d, J = 8.2)、7.80 (1H, d, J = 2.0)

【0137】

HPLC: 保持時間 (5.2分) (カラム: WAKOSIL-II 3C18 HG (和光純薬社製; 4.6 mm ID × 50 mm)、溶媒: 20 mMリン酸二水

素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 70 / 30 - (5 min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速: 1.0 ml / min、検出波長 233 nm、30℃)

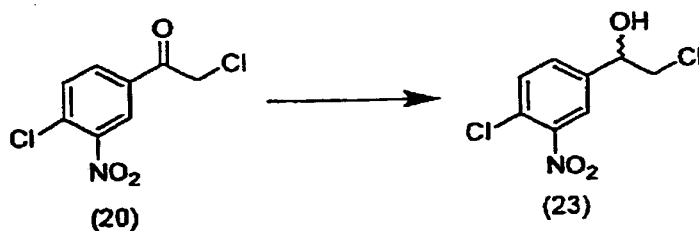
HPLC: 保持時間 (R体: 13.1 分) (カラム: CHIRALPAK AD (ダイセル社製; 4.6 mm ID × 250 mm)、溶媒: n-ヘキサン / エタノール = 90 / 10、流速: 0.5 ml / min、検出波長 254 nm、40℃; 尚、S体の保持時間は 14.2 分であった。)

【0138】

【実施例 20】

【0139】

【化 61】



実施例 17 で合成した化合物 (20) (697 mg) にメタノール (5 ml) 及び 1,4-ジオキサン (10 ml) を加えて溶解し、氷冷した。ついで水素化ホウ素ナトリウム (42 mg、ナカライテスク社製) を加え、外温 2℃ で 20 分撹拌した。次いで、1 規定塩酸 (34 ml) を少量ずつ加え、さらに酢酸エチル (67 ml) を加えて分液し、有機層を得た。有機層を飽和重曹水 (34 ml) 及び飽和食塩水 (34 ml) で洗浄後乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、黄色油状物として化合物 (23) を得た。

ここで得た化合物は、実施例 18 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

【0140】

R_f = 0.35 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2)、

HPLC: 保持時間 (4.9 分) (カラム: WAKOSIL-II 3C18

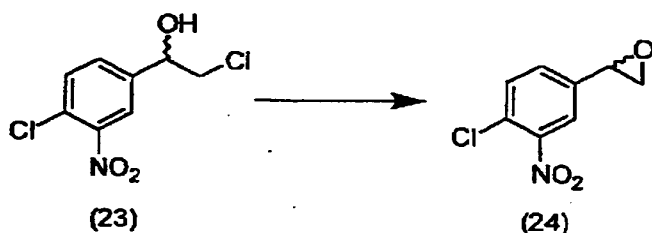
HG (和光純薬社製; 4.6 mm ID × 50 mm)、溶媒: 20 mMリン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 70 / 30 - (5 min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速: 1.0 ml / min、検出波長 233 nm、30℃)

【0 1 4 1】

【实施例 2 1】

【0 1 4 2】

【化 6 2】



実施例 20 で取得した化合物 (23) (668 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。次いで、酢酸エチル (40 ml)、飽和食塩水 (20 ml) を加え、分液した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:9) で精製することにより化合物 (24) を淡黄色油状として得た。

ここで得た化合物は、実施例 19 で取得した化合物と T L C、H P L C における挙動が一致した。

【0 1 4 3】

R f = 0.50 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)、

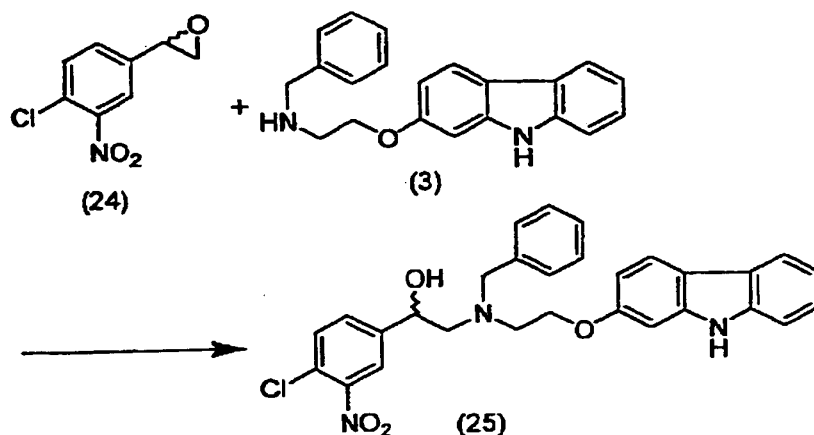
HPLC: 保持時間 (5. 2分) (カラム: WAKOSIL-II 3C18 HG (和光純薬社製; 4. 6mm ID×50mm)、溶媒: 20mMリン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH2. 9) / アセトニトリル = (0min) 70/30 - (5min) 10/90、その後10/90を保持、流速: 1. 0ml/min、検出波長233nm、30℃)

【0144】

【実施例 22】

【0145】

【化 63】



実施例 21 で取得した化合物 (24) (11.7 g) と参考例で得た化合物 (3) (20.0 g) 及び 2-ブタノール (120 ml) の混合物を外温 110℃ で 20 時間加熱攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物にアセトニトリル (120 ml)、活性炭 [シラサギ A、武田薬品社製] (12.4 g) を加え、室温で 30 分攪拌した。不溶物を濾取した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) で精製し、濃縮することにより化合物 (25) (22.3 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

【0146】

Rf = 0.62 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.80 (1H, dd, $J=13.2, 6.9$)、2.90 (1H, dd, $J=13.2, 5.9$)、3.04 (2H, t, $J=5.6$)、3.76 (1H, d, $J=13.9$)、3.91 (1H, d, $J=13.9$)、4.14 (2H, t, $J=5.6$)、4.87-4.90 (1H, m)、6.79 (1H, dd, $J=8.6, 2.3$)、6.99 (1H, d, $J=2.0$)、7.16-7.22 (1H, m)、7.28 (5H, brs)、

7.33-7.39 (1H, m)、7.50 (1H, d, $J=7.9$)、7.68-7.75 (2H, m)、8.02-8.08 (3H, m)

【0147】

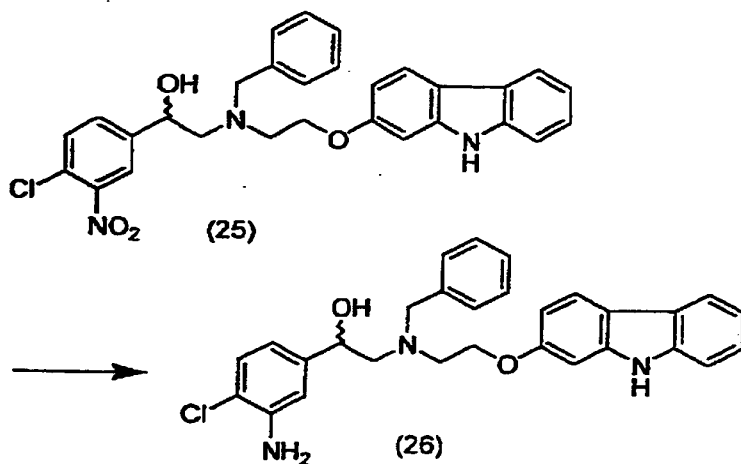
HPLC: 保持時間 (6.6分) (カラム: WAKOSIL-II 3C18 HG (和光純薬社製; 4.6mm ID×50mm)、溶媒: 20mMリン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH2.9) / アセトニトリル = (0min) 70/30 - (5min) 10/90、その後10/90を保持、流速: 1.0ml/min、検出波長233nm、30℃)

【0148】

【実施例23】

【0149】

【化64】



実施例22で得た化合物(25) (4.5g)のエタノール(70ml)溶液にビス(2,4-ペンタンジオナト)銅(234mg、東京化成社製)および水素化ホウ素ナトリウム(1.2g、ナカライテスク社製)を加え、室温で4時間攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧下、溶媒留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム)で精製し、濃縮することにより化合物(26) (3.4g)を淡黄色アモルファスとして取得した。

【0150】

Rf=0.40 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)、

Mass : 486 (MH^+)

^1H -NMR (CDCl_3) : 2.68 (1H, dd, $J=12.8, 10.2$), 2.84 (1H, dd, $J=13.0, 3.4$), 3.01 (1H, dt, $J=5.0, 14.2$), 3.14 (1H, dt, $J=5.9, 14.2$), 3.72 (1H, d, $J=13.5$), 3.96 (2H, m), 4.11 (2H, m), 4.61 (1H, dd, $J=3.4, 10.0$), 6.60 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$), 6.76 (1H, d, $J=2.0$), 6.86 (2H, m), 7.14-7.37 (9H, m), 7.90-7.98 (3H, m)

【0151】

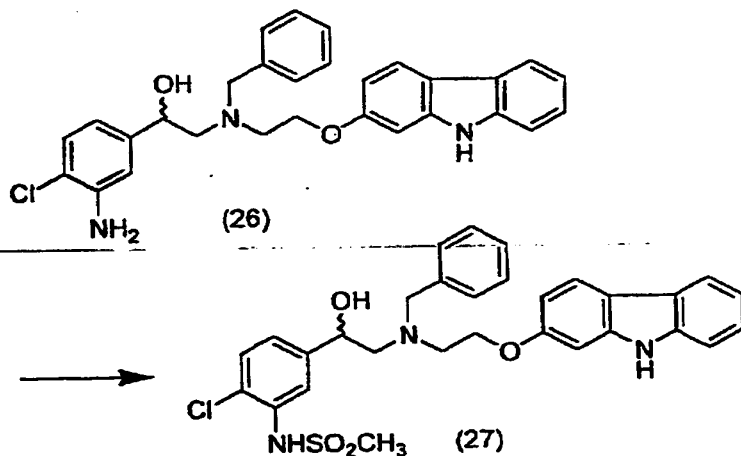
HPLC: 保持時間 (6.4分) (カラム: WAKOSIL-II 3C18 HG (和光純薬社製; 4.6mm ID×50mm)、溶媒: 20mMリン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH2.9) / アセトニトリル = (0min) 70/30 - (5min) 10/90、その後 10/90 を保持、流速: 1.0ml/min、検出波長 233nm、25℃)

【0152】

【実施例 24】

【0153】

【化 65】



実施例 23 で取得した化合物 (26) (240mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、ピリジン (0.5ml、和光純薬社製) を加え、0℃に冷却

した。次いでメタンスルホニルクロライド (0.104 ml、和光純薬社製) を添加し、0℃で4時間攪拌した。反応液にクロロホルム (20 ml) と1規定塩酸 (20 ml) を加え、分液し有機層を得た。有機層を乾燥後、減圧下溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) で精製することにより化合物 (27) (105 mg) を淡黄色アモルファスとして取得した。

【0154】

^1H -NMR (CDCl₃) : 2.70 (1H, dd, $J=10.2, 13.2$)、2.93 (1H, dd, $J=3.6, 13.2$)、2.98 (3H, s)、3.02-3.07 (1H, m)、3.10-3.16 (1H, m)、3.74 (1H, d, $J=13.5$)、3.99 (1H, d, $J=13.5$)、4.08-4.16 (2H, m)、4.28 (1H, br.)、4.77 (1H, dd, $J=3.6, 10.2$)、6.84 (1H, dd, $J=2.2, 8.5$)、6.98 (1H, d, $J=2.2$)、7.12-7.42 (10H, m)、7.65 (1H, d, $J=2.2$)、7.93 (1H, d, $J=8.5$)、7.97 (1H, d, $J=7.7$)、8.15 (1H, brs)

【0155】

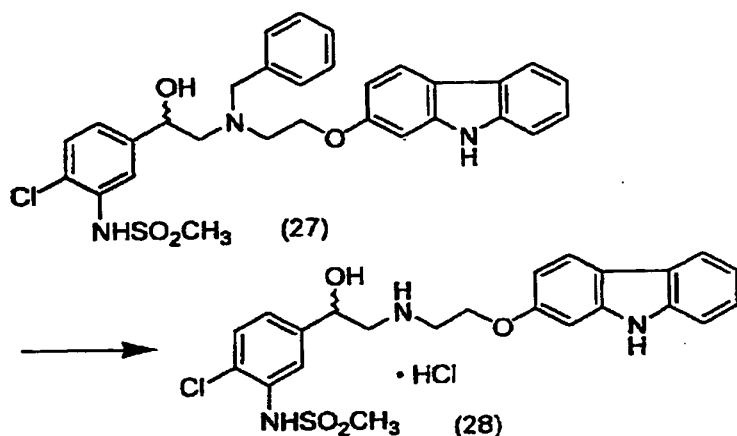
HPLC: 保持時間 (6.2分) (カラム: WAKOSIL-II 3C18 HG (和光純薬社製; 4.6mm ID×50mm)、溶媒: 20mMリン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH2.9) / アセトニトリル = (0min) 70/30 - (5min) 10/90、その後10/90を保持、流速: 1.0ml/min、検出波長233nm、25℃)

【0156】

【実施例25】

【0157】

【化 66】



実施例 24 で取得した化合物 (27) (55 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (2 ml) の混合溶媒に溶解し、2 規定塩酸 (0.1 ml) を加え、氷冷した。Palladium, sulfied, 5 wt. % (dry basis) on carbon (10 mg、アルドリッチ社製) を加え、常圧の水素雰囲気下、氷冷で 24 時間攪拌した。室温にもどしメタノール (4 ml) を加え、析出物を溶解し触媒を濾別後、メタノール (2 ml) で 2 回洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を減圧下に 40℃ で乾燥することにより、化合物 (28) (49 mg) を白色固体として得た。

ここで取得した化合物が、公知 (特開平 9-249623 号公報) の方法に従い取得した化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

【0158】

HPLC: 保持時間 (16.8 分) (カラム: YMC-pack Pro C18-AS302 (ワイエムシー社製; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶出液: 20 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 80 / 20 - (20 min) 65 / 35、流速: 1.0 ml/min、検出波長 233 nm、40℃)

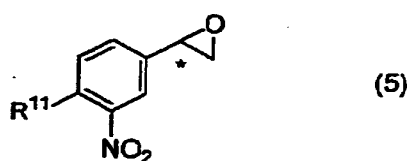
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 公知の製造方法に比較して、工程数が少なく、且つ短工程で工業的に作業性の良い、簡便且つ安価なコストの極めて優れた実用的な製造方法を得るものである。

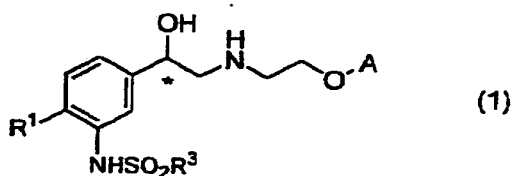
【解決手段】 下記一般式(5)

【化1】



【式中、 R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、*は、不斉炭素原子を示す。】で表される化合物を経由することを特徴とする一般式(1)

【化2】



【式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示す。 R^3 は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、Aは下記置換基

【化3】



および*は前記と同じ意味を有する。】で表される化合物の製造方法である。

【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000033]

1. 変更年月日 1990年 8月16日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏 名 旭化成工業株式会社